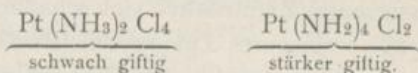


vergiftungen können durch Alkylverbindungen des Bleies (essigsäures Bleitriaethyl,  $\text{CH}_3 \text{CO—OPb} (\text{C}_2 \text{H}_5)_3$ ) herbeigeführt werden; es wird dadurch Erregung nervöser Apparate, Krämpfe, Kolik und Erschöpfung der Muskeln hervorgerufen.

Bei den Platinsalzen ist hervorzuheben, dass nach Hofmeister die Salze der Platinbasen wesentlich anders wirken, als die gewöhnlichen Platinsalze. Mit Vermehrung der Ammoniakgruppen tritt eine curareartige Wirkung (siehe Cap. VI) hervor. Ob das Platin in jenen Basen zwei- oder vierwerthig fungirt, ist weniger von Bedeutung.



#### Capitel IV.

### Die substituierenden Gifte.

Wenn man von der älteren Anschauung ausgeht, dass das Eiweiss des lebenden Protoplasmas chemisch dieselbe Substanz sei, als dasjenige des abgestorbenen, so sind zahlreiche Giftwirkungen absolut nicht zu erklären.<sup>1)</sup> Höchst räthselhaft muss es z. B. erscheinen, dass Diamid  $\text{N}_2 \text{H}_4$  und Hydroxylamin  $\text{NH}_2 \text{OH}$  selbst bei erstaunlichen Verdünnungen giftig auf alles Lebendige wirken, während jene Stoffe nicht die geringste Wirkung auf abgestorbenes Plasma oder aufgelöste gewöhnliche passive Eiweissstoffe besitzen. Es müssen also im Eiweiss des lebenden Plasmas Atomgruppierungen labiler Art vorhanden sein, welche damit reagiren können und da

<sup>1)</sup> Zu welchen Absurditäten oft Leute kommen, welche nicht auf dem neueren chemischen Standpunkt stehen, geht aus folgender köstlicher Probe hervor: Nach Curci (Chem. C., 1892, I) hat der Kohlenstoff paralyisirende, der Wasserstoff aufregende Wirkung, der Sauerstoff aber ist indifferent. Je mehr Kohlenstoff und je weniger Wasserstoff in einem Kohlenwasserstoff ist, desto grösser die paralyisirende Wirkung. In der Hydroxylgruppe hat der Wasserstoff eine beträchtliche Wirkung, weil der Sauerstoff indifferent ist. Hydroxylirte Kohlenwasserstoffe haben in Folge der Hydroxyle eine aufregende Wirkung und zugleich eine paralyisirende durch den Kohlenwasserstoff. In den die Imidogruppe enthaltenden Körpern überwiegt die aufregende Wirkung des Wasserstoffs die schwach paralyisirende des Stickstoffs. (Sapienti sat!)



kommen nach dem heutigen Standpunkte der Wissenschaft nur Aldehyd- und Ketongruppen in Betracht. Erstere sind die labileren, noch bei weit grösserer Verdünnung als letztere reagirenden Gruppen. Ueber das Diamid schrieb der Entdecker desselben Th. Curtius an den Verfasser dieser Schrift: »das Diamid legt selbst in stärkster saurer Lösung jede Aldehydgruppe fest, während Ketone nur auf das freie Diamid wirken.«

Dass im Eiweiss des lebenden Protoplasmas Amido- und Aldehydgruppen vorhanden sind, welche dem Complex eine äusserst labile Beschaffenheit verleihen, schloss ich i. J. 1880 aus einer von mir aufgestellten Eiweissbildungshypothese<sup>1)</sup>, ebenso dass durch Einwirkung der vorhandenen Aldehydgruppen auf einen Theil der Amidogruppen das stabilere Eiweiss des toten Plasmas entsteht, also durch eine Atom-Umlagerung, wobei der Aldehydcharakter verloren geht. Meine Hypothese der Eiweissbildung in Pflanzenzellen wurde aus der pflanzenphysiologischen Thatsache abgeleitet, dass beim Eiweissumsatz in Pflanzenzellen, (bei der Keimung, bei Verdunkelung der Pflanzen) Asparagin als Hauptprodukt auftritt, wenn Kohlehydrate mangeln. Th. Hartig hat zuerst, später haben Pfeffer, Borodin und besonders E. Schulze diese Erscheinung weiterstudirt.<sup>2)</sup>

Ich schloss weiter aus meiner Hypothese, dass alle diejenigen Stoffe, welche noch bei grosser Verdünnung in Aldehyd- oder in Amidogruppen eingreifen, Gifte für alles Lebendige sein müssen. Diese Folgerung hat sich bis jetzt vollständig bestätigt.

Zu den selbst bei grosser Verdünnung in Aldehydgruppen eingreifenden Substanzen gehören: Hydroxylamin  $\text{NH}_2\text{OH}$ , Diamid,  $\text{N}_2\text{H}_4$  und dessen Derivat, das Phenylhydrazin  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{NH}\cdot\text{NH}_2$ . In zweiter Linie kommt hier in Betracht das freie Ammoniak  $\text{NH}_3$ , die Phenole, — besonders aber die Amidophenole<sup>3)</sup> — dann Blau-

<sup>1)</sup> Pflüg. Arch. 22, 508.

<sup>2)</sup> Vergl. auch O. Loew und Th. Bokorny: Die chemische Kraftquelle im lebenden Protoplasma, München 1882; ferner Flora 1892, Beiheft.

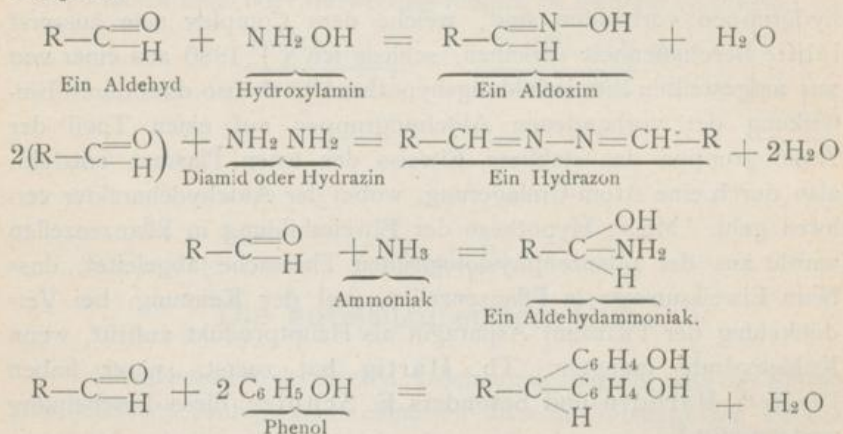
<sup>3)</sup> Nach Haegele (Ber. D. Chem. Ges. 25, 2753) reagiren Amidophenole fast ebenso leicht mit Aldehyden als Phenylhydrazin. Baumann und Herter beobachteten in Uebereinstimmung damit eine stark giftige Wirkung bei Säugethieren nach Darreichung von Paraamidophenol (Z. physiol. Ch. I 253). Ich fand, dass in einer



säure, Schwefelwasserstoff, schweflige Säure, respective die sauren Sulfite.

Auf labile Amidogruppen wirken bei grosser Verdünnung noch Salpetrige Säure (resp. Stickoxyd), Formaldehyd und andere sehr labile Aldehyde.

Bei allen diesen Einwirkungen finden Substitutionen statt, desshalb der Name »substituierend wirkende Gifte«. Anbei einige Beispiele:



Die Giftigkeit des Hydroxylamins wurde zuerst von Raimundi und Bertoni<sup>1)</sup> beobachtet; kleine Hunde werden durch 0,5 g, Frösche durch 2–3 mg schon getötet, wobei zuerst Erregung dann Collaps mit Erstickungssymptomen auftritt; auch Wirkung auf die rothen Blutkörperchen wurde beobachtet. Die Entstehung grösserer Mengen Methämoglobin sollte nach Lewin allein ausreichen, diese Vergiftungen zu erklären, allein dieses wurde von Binz widerlegt.<sup>2)</sup> Dieser Forscher zeigte auch in Uebereinstimmung mit

1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung von Paraamidophenol Infusorien und Algen binnen 3 Stunden sterben. Auch Amidophenylmercaptan (ortho)  $\begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_4-\text{SH} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$  hat eine giftige Wirkung, es erzeugt Entzündungen und Geschwüre (A. W. Hofmann, Ber. D. Chem. Ges. 20, 2261).

<sup>1)</sup> J. Th. 12, 147. Binz beobachtete, dass bei einem Hunde von 5,2 kg 1,5 gr salzsaures NH<sub>2</sub>OH (mit Soda neutralisirt) noch nicht tödlich wirkte, wohl aber 2,5 gr bei einem 3,38 kg schweren. Nach Gibbs und Reichert sind 0,2–0,3 gr Hydroxylamin pro kg Thier tödlich, wenn per os gegeben, von der Vene aus schon 0,06 gr (Ch. C. 1891).

<sup>2)</sup> Virch. Arch. 1888 und 1889.



Raimundi und Bertoni, dass sich im Blute etwas Nitrit aus dem Hydroxylamin bildet, dass ferner Nitrite bei weitem nicht so intensiv wirken wie das Hydroxylamin. Schon hieraus und noch mehr aus dem weit giftigeren Verhalten des Hydroxylamins zu niederen Organismen und Pflanzen kann geschlossen werden, dass die wesentliche Wirkung dieses Giftes nicht durch eine Umwandlung in Nitrit erklärt werden kann.<sup>1)</sup> Binz zeigte, dass schon 0,1 g pro kg Thier hinreicht, um neben der Parese auch Krämpfe zu veranlassen. « Nach Lewin<sup>2)</sup> töten 0,05 g des salzsauren Hydroxylamins eine Taube in drei Minuten, und 0,1 g eine 63 g schwere Schildkröte in drei Stunden. B. Hofer<sup>3)</sup> beobachtete Lähmung der contractilen Elemente durch Hydroxylamin, bei Infusorien, Würmern und Mollusken. Eine 0,1 % Lösung des freien Hydroxylamins lähmte z. B. Wimpern und Fussmuskeln von Rotatorien in 10—15 Minuten. Ich habe die hohe Giftigkeit dieses Körpers für die verschiedensten Wasserthiere (Würmer, Insectenlarven, Crustaceen, Schnecken, Infusorien etc.) dargethan.<sup>4)</sup> In einer Verdünnung von 1:20000 mit Strychnin verglichen, erweist es sich giftiger als letzteres für Infusorien. Noch bei 1:100000 tötet freies Hydroxylamin Diatomeen binnen 24 Stunden!

V. Meyer und E. Schulze beobachteten die hohe Giftigkeit für Keimlinge von Mais und Gerste<sup>5)</sup> und sowohl Knop als ich konstatariten dasselbe ebenfalls für Maispflanzen. Ich beobachtete dass 0,1 % der freien Base Schimmelpilze, Sprosshefe und Fäulnisbakterien tötet (l. c.), Marpmann fand dasselbe für Pneumokokken und Andere für Bacillen des Tetanus, des Rauschbrands und des malignen Oedems. —

Eine giftige Wirkung haben auch noch manche organische Derivate des Hydroxylamins, so nach Mering das Benzenylamidoxim  $C_6H_5-C \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NOH} \end{matrix}$ , von dem 0,5 g einen Hund, 0,1 g ein Kaninchen und 0,03 g einen Frosch töten.<sup>6)</sup> Ich fand, dass

<sup>1)</sup> Vergl. Loew, J. Th. 20, 253.

<sup>2)</sup> Arch. exp. Path. 1889, S. 318.

<sup>3)</sup> Z. wiss. Mikrosk. 1890.

<sup>4)</sup> Pflüg. Arch. 1885, S. 516.

<sup>5)</sup> Ber. D. Chem. G. 1884. 1554.

<sup>6)</sup> Ibid. 1885, S. 1054.



Acetoxim  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \end{matrix} \text{C}=\text{N}-\text{OH}$  in 0,1 % Lösung Algen binnen 24 Stunden tötet, nicht aber Fäulnisbakterien in guter Nährlösung. Nach Paschkis und Obermeyer wirken die Ketoxime auf höhere Thiere nur ausnahmsweise giftiger als die Ketone aus denen sie entstanden sind.<sup>1)</sup> Geprüft wurden die Oxime des Acetons, des Diäthylketons, des Methyl-Nonylketons, Methylphenylketons und des Camphers. Methämoglobinbildung fand nicht statt, es wurde nur Narkose und Blutdruckverminderung beobachtet; nur beim Campheroxim übertraf (beim Frosch und Meerschweinchen) die erregende Wirkung die lähmende.

Was das Diamid betrifft, so beobachtete ich, dass es Keimlinge, Algen, niedere Pilze, Infusorien und niedere Wasserthiere in völlig neutralen Lösungen rasch tötet.<sup>2)</sup> Noch bei einer Verdünnung von 1:10,000 tötet das Sulfat verschiedene Algenarten in 1—2 Tagen, bei 1:2000 binnen 12 Stunden verschiedene Wasserthiere; noch bei 1:5000 wirkt es bacterienfeindlich.

H. Buchner fand (l. c.), dass 0,5 g des Diamidsulfats ein Kaninchen in 1 $\frac{1}{2}$  Stunden, 0,1 g ein Meerschweinchen in 1 $\frac{1}{3}$  Stunde unter Krämpfen und Lähmungserscheinungen töten; er constatirte ferner stark giftige Wirkung auf Cholerabacillen.

Die giftige Wirkung des Phenylhydrazins  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{NH}_2$  auf Säugethiere wurde von Nencki, von J. Rosenthal und von Georg Hoppe-Seyler studirt. Auch hier findet eine Veränderung des Blutfarbstoffs statt; es entsteht aus Oxyhämoglobin ein brauner Farbstoff und Hämoglobin; der Harn enthält Blut, Phenol, und eine alkalische Kupferlösung reducirende Substanz (Phenylhydrazin wirkt selbst reducirend). Es genügen 0,05 g salzsaures Phenylhydrazin unter die Haut injicirt, 0,5 g vom Magen aus, um ein mittelgrosses Kaninchen zu töten.<sup>3)</sup> — Dasselbe Salz tötet bei einer Verdünnung von 1:15,000 nach 18 Stunden alles thierische wie pflanzliche Leben des Wassers,<sup>4)</sup> während das so nahestehende

<sup>1)</sup> Monatshefte für Chemie 1892, S. 451. Es wäre zu prüfen, ob nicht ein Theil der Oxime Umlagerung im Thierkörper erfährt.

<sup>2)</sup> Ber. D. Chem. Ges. 1890, S. 3203. Da das Diamidsulfat sauer reagirt, so wurde die Lösung stets mit Soda genau neutralisirt.

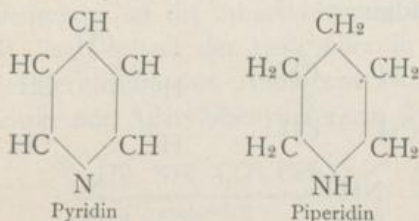
<sup>3)</sup> G. Hoppe-Seyler, Z. physiol. Ch. 9, 39.

<sup>4)</sup> O. Loew, Pflüg. Arch. 35, 526.

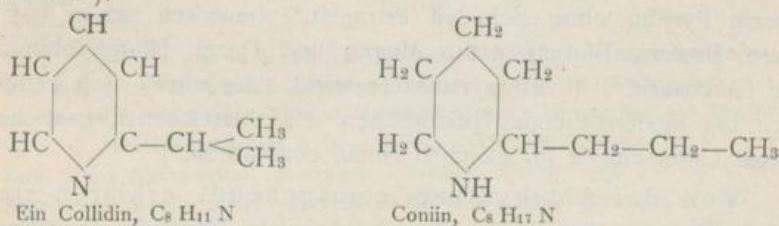


Anilin (als salzsaures Salz) bei gleicher Verdünnung Alles intact lässt! Selbst bei 1:50,000 wirkt jenes Salz auf niedere Organismen noch giftig. Bei 0,5 ‰ wird Schimmel- und Bacterienentwicklung verhindert.

Das Anilin  $C_6H_5NH_2$  ist ein weit schwächeres Gift als Phenylhydrazin  $C_6H_5.NH.NH_2$ , ebenso wie freies Ammoniak<sup>1)</sup> ein weit schwächeres ist als Diamid. Der am Stickstoff haftende Wasserstoff kann unter Umständen äusserst leicht, unter andern wieder nur schwer in Aldehydgruppen eingreifen, benachbarte Gruppen bedingen dessen Labilitätsgrad, die Reactionsfähigkeit. Körper ferner, welche geringe oder keine Giftwirkung besitzen und tertiär gebundenen Stickstoff enthalten, können durch Wasserstoffzufuhr und Bildung der Imidogruppe zu starken Giften werden. So ist Piperidin, welches von Königs aus Pyridin durch Wasserstoffzufuhr erhalten worden ist, ein weit stärkeres Gift als Pyridin:<sup>2)</sup>



In analoger Weise ist Coniin ein weit intensiveres Gift als die Collidine<sup>3)</sup>:



Ebenso wirkt Tetrahydrochinolin<sup>4)</sup> weit energischer auf Thiere als Chinolin (Filehne).

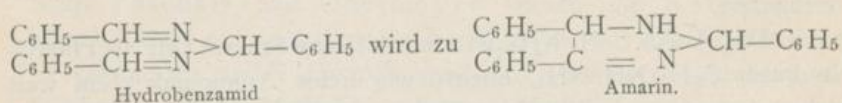
<sup>1)</sup> Das freie Ammoniak wirkt z. B. bei 0,2 ‰ in Nährgelatine hemmend auf Typhusbacillen, erst bei 0,3 ‰ wirkt es auf dieselben tödlich (Liborius).

<sup>2)</sup> Loew, Pflüg. Arch. **35**, 527. Eine 0,2 ‰ Lösung von freiem Pyridin tötet z. B. Infusorien und niedere Pilze nicht, wohl aber eine ebenso starke Lösung von Piperidin.

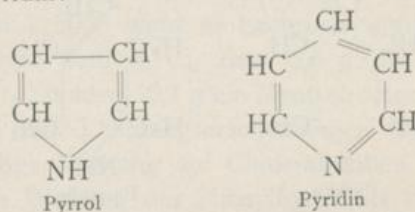
<sup>3)</sup> Vergl. Kendrick und Dewar, Ber. D. Chem. Ges. **7**, 1458.

<sup>4)</sup> L. Hoffmann und W. Koenigs, Ibid. **16**, 739.

Die Bildung der Imidogruppe kann auch bei Umlagerungen von Körpern mit tertiärgebundenem Stickstoff zu Stande kommen so z. B. bei der Bildung von Amarin aus Hydrobenzamid:<sup>1)</sup>



In der That finden wir auch hier, dass mit der Bildung der NH-Gruppe ein intensives Gift entstanden ist, 0,25 g essigsaures Amarin töten subcutan injicirt schon einen Hund, 0,08 g ein Meer-schweinchen<sup>2)</sup>; sehr giftig wirkt es auch auf Vögel, Fische und Frösche, während das isomere Hydrobenzamid in diesen Dosen nicht im Geringsten schadet. Bei Pflanzen zeigt sich der gleiche Unterschied.<sup>3)</sup> Auf dem Vorhandensein der Imidogruppe im Pyrrol mag es wohl auch beruhen, dass dieses weit giftiger wirkt als das ihm nahestehende Pyridin:



Während Hunde wochenlang tägliche Dosen von 1 g essigsaurem Pyridin ohne Schaden ertragen,<sup>4)</sup> bewirken schon 0,4 g Pyrrol Ikterus, Blutungen aus Magen und Darm, Hämoglobinurie und Glucosurie.<sup>5)</sup> (Carbopyrrolsäure wirkt schwächer). Ich konnte auch bei niederstehenden pflanzlichen wie thierischen Organismen grosse Unterschiede im gleichen Sinne constatiren.<sup>6)</sup>

Von der Aldehydtheorie ausgehend, erklären sich diese Gesetzmässigkeiten sehr leicht; denn Imidogruppen von gewisser Labilität können noch leicht in Aldehydgruppen

<sup>1)</sup> Durch Erhitzen auf 130° oder Kochen mit Kalilauge.

<sup>2)</sup> Bacchetti, Jahresber. d. Chem. 1855.

<sup>3)</sup> Bokorny, Pringsh. Jahrb. für wiss. Bot. 1887.

<sup>4)</sup> His, Arch. exp. Path. 22, 254.

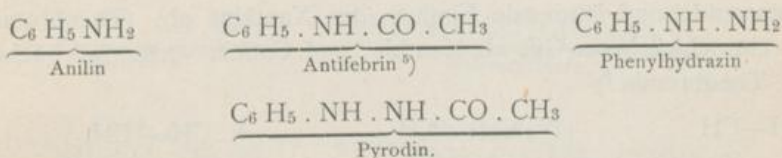
<sup>5)</sup> Ginzberg, Dissertation, Königsberg 1891.

<sup>6)</sup> Loew, Pflüg. Arch. 40, 444.



eingreifen, tertiär gebundener Stickstoff aber nicht.<sup>1)</sup> Ist die Theorie richtig, so müssen auch Körper mit labilen Amidogruppen einerseits in ihrer Giftwirkung zunehmen, wenn noch eine zweite Amidogruppe eingeführt wird, sie müssen ferner an Giftigkeit abnehmen, wenn die Amidogruppe in die Imidogruppe verwandelt wird z. B. durch Einführung eines Alkyls oder Acidyls. Diese beiden Forderungen werden durch die Beobachtungen erfüllt. Phenylendiamine sind giftiger als Anilin,<sup>2)</sup> Toluylendiamine giftiger als die Tolidine.<sup>3)</sup> — Wird aber im Anilin ein Wasserstoffatom der NH<sub>2</sub>-Gruppe durch ein Alkyl, z. B. Methyl oder Aethyl, ersetzt, so nimmt die Giftwirkung ab und diese Körper haben keine krampferregende Wirkungen; wenn jedoch dieselben Alkyle den Wasserstoff des Benzolkernes ersetzen, also die Amidogruppe erhalten bleibt, so bleibt die krampferregende Wirkung.<sup>4)</sup>

Noch bedeutender ist die Abschwächung der Wirkung, wenn ein Acidyl z. B. das Radical der Essigsäure in die Amidogruppe eintritt, wie die Vergleiche von Anilin mit Acetanilid (Antifebrin) und Phenylhydrazin mit Acetylphenylhydrazin (Pyrocin) ergeben:



<sup>1)</sup> Freilich gibt es auch Fälle, in denen Körper mit tertiär gebundenem Stickstoff sehr leicht mit Aldehyden reagiren — ich erinnere an Dimethylanilin — aber hier ist es nicht die Stickstoffgruppe, die reagirt, sondern Wasserstoff des Benzolkernes.

<sup>2)</sup> Paraphenylendiamin NH<sub>2</sub> — C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> — NH<sub>2</sub> bewirkt schon bei 0,1 gr pro kg beim Hund Speichelfluss, Erbrechen, Diarrhoe, Diurese und Tod in 2 Stunden; Metaphenylendiamin in 12—15 Stunden (Dubois und Vignon, C. r. 107). Nach Gibbs und Hare ist bei den Tolidinen die para-Verbindung weit giftiger als die ortho-Verbindung.

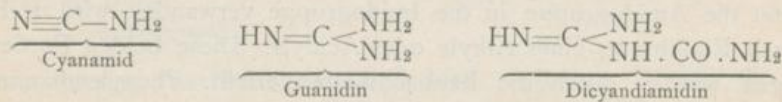
<sup>3)</sup> Versuche an Algen wurden von Bokorny mitgetheilt (l. c. S. 218).

<sup>4)</sup> Lazaro, Chem. C. 1892 II. Es mag hier auch erwähnt werden, dass Rosanilin für Algen ein stärkeres Gift ist, als Anilinblau, dort sind die Amidogruppen intact, hier nicht.

<sup>5)</sup> Die entsprechende Ameisensäureverbindung C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·NH·(CO)H soll intensiver und etwas verschieden von dem Antifebrin wirken. Das Parabromphenylacetamid C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O·NH·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br. (Antiseptin) wirkt bei 0,045 gr subcutan und 0,120 gr per os tödlich (unter Asphyxie) pro kg Hund (Chirone). — In Verdünnung von 1:300 bis 1:1500 hindert es die Entwicklung von Streptokokken und Staphylokokken, von

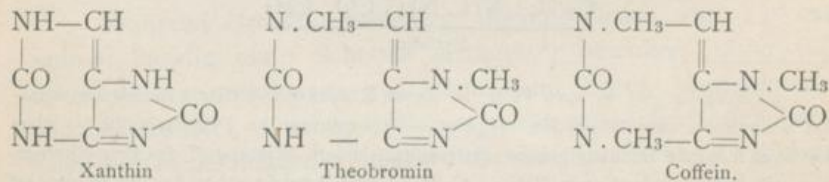


Eine ähnliche Abschwächung beobachteten Gergens und Baumann (J. Th. 6) beim Vergleich von Dicyandiamidin mit Guanidin, welches letzteres (als Sulfat gegeben) den Cyanamid ähnlich stark toxische Erscheinungen an Thieren hervorruft.



Das Dicyandiamidin ist so wenig giftig, wie Kreatin, ein Kaninchen verträgt 1 g.

Ferner finden wir eine Abnahme der Giftwirkung, wenn Imidogruppen alkylirt oder acidylirt werden, also tertiäre Stickstoffbindung hergestellt wird. Das am Stickstoff methylierte Phenylurethan ist weniger schädlich für Thiere als das nicht methylierte, das »Euphorin«  $\text{CO}-\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$  letzteres wirkt auch antiseptisch und antizymotisch.<sup>1)</sup> Wird das Tetrahydrochinolin am Stickstoff methyliert, so sinkt die antiseptische Wirkung.<sup>2)</sup> Mit der Anhäufung von Methylgruppen an die Stickstoffatome des Xanthins nimmt der muskelerstarrende und lähmende Einfluss des Xanthins ab. Theobromin ist ein schwächeres Gift als Xanthin, und Coffein wieder schwächer als Theobromin.<sup>3)</sup>



Das Allantoin wirkt nicht auf die spinale Erregbarkeit ein, erhöht aber die Excitabilität der Muskeln beim Frosch und verursacht wie Xanthin Muskelstarre, während das Alloxanthin diese Wirkungen nicht besitzt (Baldi).

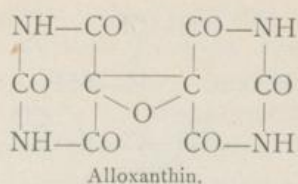
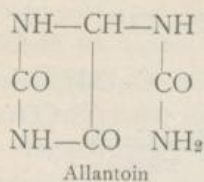
*Mycoderma aceti* und *Oidium lactis*. Es mag hier noch erwähnt werden, dass Phenylglycocol  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$  für Hefe und Conferven giftig ist (Ubaldi 1892), während Glycocol selbst,  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$  ein Nährstoff ist.

<sup>1)</sup> Giacosa, Ann. di Chim. 1891.

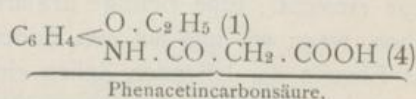
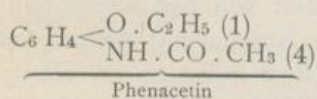
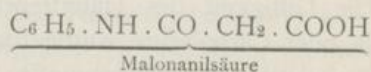
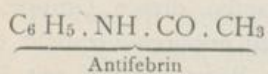
<sup>2)</sup> Loew, Pflüg. Arch. 40.

<sup>3)</sup> Filehne, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1886. Nach Baldi ruft das Coffein auch eine Hyperexcitabilität der Muskeln und des Rückenmarks hervor.





Man beobachtet hier also Abnahme der Giftwirkung, wenn die Anzahl der CO-Gruppen im Molecül zunimmt. Der CO-Gruppe kommt aber zwischen zwei NH-Gruppen ein wesentlich anderer Werth zu, als zwischen zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen, ihre Activität ist dort ebenso abgeschwächt wie die der NH-Gruppen. Eintreten von negativen Atomgruppen in Harnstoff und Guanidin hebt die Giftwirkung dieser Körper auf Algen ganz auf, ja es entstehen dann gute Nährstoffe<sup>1)</sup> für dieselben (Hydantoin, Kreatin). Aehnlich verhält es sich, wenn in Acetylderivate aromatischer Amine noch ein Carboxyl eingeführt wird, wie Nencki und Boutmy (l. c.) mittheilten, die Malonanilsäure ist schwächer giftig als Antifebrin, die Phenacetincarbonsäure schwächer als Phenacetin,

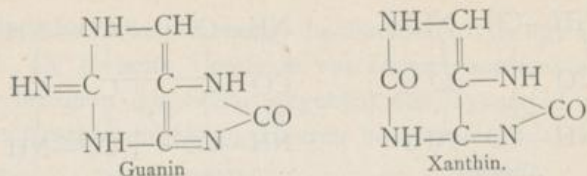


Mit der Ausbildung des negativen Characters eines Molecüls, nimmt hier (ebenso wie bei den Amidosäuren die Amidogruppe) die Imidogruppe in ihrer Reagirfähigkeit ab, die Giftwirkung wird verringert.

Freilich begegnet man auch Fällen, in denen obige Schlussfolgerungen nicht zutreffen scheinen; Nebenumstände, deren Erforschung von ganz besonderem Interesse sein müsste, bewirken hier das Gegentheil von unserer Erwartung. So ist nach Filehne (l. c.) im Gegensatz zu Xanthin, das Guanin nicht giftig (das Sarkin C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O nur schwach).

<sup>1)</sup> Loew und Bokorny, J. pract. Chem. 36, 279.





Das Tetrahydrochinolin ist weniger antiseptisch als das Chinolin (Loew), das vierfach methylierte Putrescin (Ammoniumbase?) ist äusserst giftig, während das Putrescin selbst ungiftig ist (Brieger),<sup>1)</sup> das Paramido-diphenyl  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$  wirkt giftig, nicht aber das Benzidin  $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$ .<sup>2)</sup>

Azo- und Diazoverbindungen scheinen noch wenig geprüft zu sein. Nach Oddo<sup>3)</sup> ist Naphtylazoacetessigsäure ungiftig; ich fand die fast gleichzeitig von Bamberger und von Pechmann entdeckte Formazylcarbonsäure nicht bacterien feindlich (als Kaliumsalz angewandt). Triazobenzol ist für Kaninchen ein schwaches, für Hunde ein stärkeres Gift (Oddo l. c).

### Die Giftwirkung der Phenole.

Die Giftigkeit des Hauptrepräsentanten dieser Gruppe, des Phenols oder Carbonsäure wurde früher zu erklären versucht durch eine Coagulation der Eiweissstoffe, aber Binz verwarf mit Recht diese Ansicht. Eine richtige Erklärung lässt sich hier offenbar nur geben, wenn wir uns auf den Boden der Anschauung stellen, dass das Eiweiss der lebenden Zellen eine labilere Substanz ist, als das der toten oder als das gewöhnliche lösliche Eiweiss. Phenole greifen leicht in labile Atomgruppen ein, besonders in Aldehyde. So hat Baeyer z. B. gezeigt, dass Phenole mit Formaldehyd unlösliche Condensationsproducte liefern; wenn eine Hydroxylgruppe in den Benzolkern eintritt, so werden die Benzolwasserstoffatome reagirfähiger (Phenol wird z. B. leichter nitriert als Benzol) und diese Reagirfähigkeit nimmt zu bis drei Hydroxylgruppen eingetreten sind. So reagiren bei Anwesenheit von HCl verdünnte Lösungen

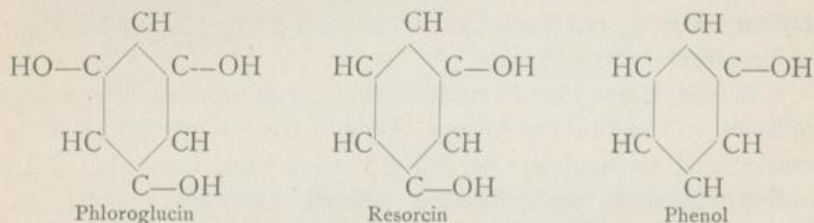
<sup>1)</sup> J. Th. 19, 474. Das Putrescin ist eines der zahlreichen Ptomaine, welche Brieger aus faulenden Substanzen isolirt hat. Das erste Ptomain wurde bekanntlich von Nencki schon i. J. 1876 isolirt.

<sup>2)</sup> Klingenberg, J. Th. 21, 57. Carbazol und Diphenyl sind nach ihm unschädlich.

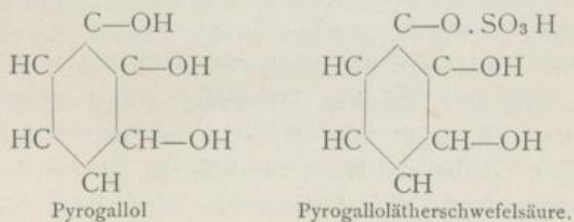
<sup>3)</sup> Chem. C. 1892 I.



der Trioxybenzole (z. B. Phloroglucin oder Pyrogallol) leichter mit Formaldehyd als solche der Dioxybenzole (Resorcin, Brenzcatechin, Hydrochinon) und diese wieder schneller als eine Lösung des Phenols. Das Phenol verbindet sich mit 1 Mol., die Dioxybenzole aber mit 2 Mol. ungesättigter Kohlenwasserstoffe (Koenigs und Mai). Diese Reagirfähigkeit nimmt ab, wenn negative Gruppen (Carboxyl, Sulfogruppe) in jene Molecüle eintreten. So reagiren z. B. Salicylsäure oder Protocatechusäure in verdünnten Lösungen gar nicht mehr mit Formaldehyd, Gallussäure nur sehr langsam. Genau dieser Reagirfähigkeit parallel läuft nun der Grad der Giftigkeit. Stolnikow beobachtete z. B., dass für Frösche Phloroglucin giftiger ist als Resorcin und dieses giftiger als Phenol.



Baumann beobachtete, dass Phenolschwefelsäure weit weniger giftig ist als Phenol, und Stolnikow,<sup>1)</sup> dass Resorcinschwefelsäure resp. Pyrogallolschwefelsäure weit schwächer wirken als Resorcin resp. Pyrogallol.

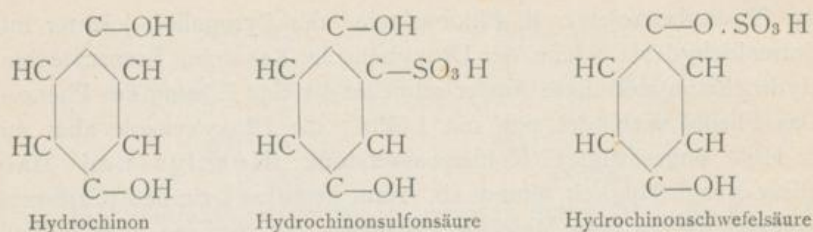


Die Sulfosäuren der Phenole sind meines Wissens noch nicht toxicologisch geprüft, es würde sich aber sicher herausstellen, dass z. B. Hydrochinonsulfonsäure ebenso wie die Hydrochinonschwefelsäure schwächer wirkt als Hydrochinon:<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Z. physiol. Chem. 8, 280.

<sup>2)</sup> Es sei hier auch auf die schwierigere Oxydation der sauren Schwefelsäure- und Phosphorsäureäther der homologen Phenole hingewiesen, welche Koenigs und Heymann beobachteten.





Das Hauptsymptom bei Vergiftung mit Carbolsäure oder Phenol  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$  ist beim Thiere die Lähmung der Nervencentren. Die letale Dose für Frösche ist 0,02—0,03 g, für Kaninchen 0,3—0,5 g, für Katzen 0,5 g, für Hunde 2,5 g, für erwachsene Menschen 10—20 g.<sup>1)</sup> — Es sind tödtlich pro kg bei Mäusen 0,296 g, bei Kaninchen 0,514, bei Ratten 0,657, bei Meer-schweinchen 0,680 g.<sup>2)</sup>

In 0,5% Lösung des Phenols sterben Ascariden nach drei Stunden (Schröder, l. c.), in 1% Lösung Algen nach 20—30 Minuten, Infusorien fast momentan. Bei 0,1% Phenol kann man aber selbst nach 15 Stunden noch einzelne lebende Infusorien beobachten, während Algen (Spirogyren) selbst nach drei Tagen noch am Leben sind; es treten hier im Zellsaft häufig feine körnige Ausscheidungen auf, die sehr wahrscheinlich Verbindungen von Phenol mit dem gespeicherten activen Eiweiss sind; dieselben verschwinden beim Einsetzen der Algen in reines Quellwasser nicht wieder. Milzbrandbacillen<sup>3)</sup> sterben schon nach zwei Minuten in 1% Phenol (Koch), Tetanus-bacillen aber selbst nach 24 Stunden nicht (Tizzoni und Cattani).

Von den drei isomeren Dioxybenzolen ist Brenzcatechin das stärkste Gift, dann folgt Hydrochinon und hierauf Resorcin, wie Brieger, Gibbs und Hare bei höheren Thieren, ich bei Algen und Infusorien fand. 0,5 g Resorcin wirkt beim Menschen als

<sup>1)</sup> Ummethun; Nothnagel und Rossbachs Arzneimittellehre.

<sup>2)</sup> Duplay und Cazin, C. r. 112.

<sup>3)</sup> Nach Koch werden Milzbrandsporen von 5proc. Carbolsäure erst nach 48 Stunden getödet, durch Aether erst nach 30 Tagen, durch absoluten Alkohol erst nach 110 Tagen. Hieran trägt offenbar nur das schwierige Eindringen dieser Substanzen Schuld. Es mag hier erwähnt werden, dass die Phenylborsäure  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{B}(\text{OH})_2$  weniger giftig für Thiere ist als Phenol (1,5 g tödet ein Kaninchen) und dass dieselbe sehr entwicklungshemmend auf verschiedene pathogene Microben wirkt (Molinari, Chem. C. 1892 II).



Hypnoticum<sup>1)</sup>, 0,04 g vermindern bereits die Harnstoffausscheidung und 0,085 g sind pro kg Hund tödlich.<sup>2)</sup> Nach Gibbs und Hare verhalten sich die tödlichen Dosen der drei Dioxybenzole wie 5 : 10 : 100.

Ich beobachtete, dass eine 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Brenzcatechinlösung in Quellwasser Diatomeen und Infusorien schon nach wenigen Minuten tötet, (noch etwas rascher wirkt Pyrogallol), Fadenalgen nach einigen Stunden, etwas langsamer wirkt Hydrochinon, aber beim Resorcin kann man lebende Infusorien nach mehreren Stunden und selbst nach 18 Stunden noch lebende Fadenalgen und Diatomeen wahrnehmen. Parallel mit der Energie der Giftwirkung läuft auch die Fähigkeit sich durch Sauerstoffaufnahme aus der Luft zu bräunen; die Brenzcatechinlösung ist bereits tiefbraun, wenn die des Hydrochinons erst gelblich und die Resorcinlösung noch farblos ist. Offenbar addirt sich dort die Phenolwirkung zur Sauerstoff absorbirenden Wirkung, wodurch eine zweifache Giftwirkung zustande kommt.

Bei den dreifach hydroxylierten Benzolen wurde beobachtet, dass Pyrogallol (OH : OH : OH = 1 : 2 : 3) weit giftiger ist als Phloroglucin (OH : OH : OH = 1 : 3 : 5); auch hier findet man, dass das giftigere durch leichtere Oxydationsfähigkeit an der Luft ausgezeichnet ist. Während Phloroglucin als solches in Pflanzen ziemlich weit verbreitet ist, findet sich das Pyrogallol nur in anderen Formen, so z. B. als Anhydrid der Pyrogallolcarbonsäure (Tannin) vor. Es ist bemerkenswert, dass auch Tannin in 1% Lösung noch tödlich auf Algen wirkt, nicht aber auf Schimmelpilze; letztere können es sogar als Nährstoff verwerthen. —

Von den drei Carbonsäuren des Phenols ist die Orthoverbindung, die Salicylsäure, die giftigste, am meisten antiseptische; sie ist aber weit schwächer als Phenol. Das gleiche Verhältniss zu ihren Muttersubstanzen zeigen die Carbonsäuren des Brenzcatechins und Pyrogallols.<sup>3)</sup> Sehr interessante Versuche über die Abschwächung von Amidophenol durch Einführung der Carboxylgruppe haben in neuerer Zeit Nencki und Boutmy veröffentlicht.<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Menche, C. f. kl. W. 1891.

<sup>2)</sup> Zeni und Betelli, J. Th. 15, 70.

<sup>3)</sup> Baumann, Herter und Preusse, Z. f. physiol. Ch. Bd. 1 und 2.

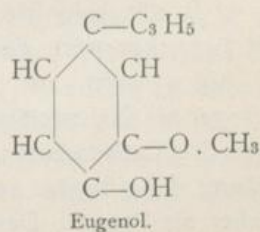
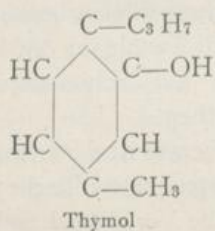
<sup>4)</sup> Archives des sciences biologiques, St. Petersbourg, I, S. 62.



Wie stark der Giftcharakter durch gleichzeitige Einführung der Carboxyl- und der Sulfogruppe in den Benzolkern abnimmt, geht aus dem Verhalten des Saccharins =  $C_6H_4 \langle \begin{smallmatrix} CO \\ SO_2 \end{smallmatrix} \rangle NH$  hervor, von welchem 10 g und mehr von einem Menschen ohne Beschwerden an einem Tag genossen werden können; (auch die im Saccharin vorhandene Imidogruppe ist offenbar nur wenig reactionsfähig wegen der Nähe zweier negativer Gruppen).

Von anderen giftigen Phenolen seien hier nur noch das Kreosol  $C_8H_{10}O_2 = CH_3O \cdot C_6H_3(CH_3) \cdot OH$ , die Orcine  $C_7H_8O_2 = CH_3C_6H_3(OH)_2$ , die Kresole  $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot OH$ , das Guajacol, Thymol und Eugenol genannt. Das Guajacol  $CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot OH$  ist wie das Veratrol  $CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_3$  ein Aether des Brenzcatechins. Es bewirkt Lähmungen und Krämpfe, welche letztere indess um so weniger hervortreten, auf je höherer Stufe die Thiere stehen. Das Veratrol bewirkt lediglich tiefe und rasche Lähmungen.<sup>1)</sup>

Thymol und Eugenol werden als Antiseptica empfohlen, beide werden vom Menschen in grösseren Dosen ertragen, ersteres nach Martini bis zu 8 g pro Tag, letzteres bis zu 3 g nach Giacosa (in getheilten Dosen). Ersteres soll die Fäulniss im Darne vollständig hindern<sup>2)</sup>, letzteres bei 0,25% die Fäulniss von Harn und Bouillon. Grössere Dosen Eugenol bewirken bei Thieren Schwindel und rauschartigen Zustand, sowie Herabsetzung der Temperatur.<sup>3)</sup>



<sup>1)</sup> Marfori, Chem. C. 1890 II. 156. Nach Hoelscher hat der kohlen-saure Guajakyläther weit geringere Reizwirkung als Guajakol.

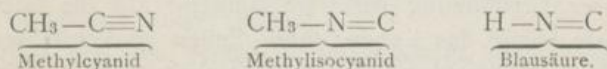
<sup>2)</sup> Martini, Ann. di chim. ed. farmac. 1888. Vergl. auch die früheren Arbeiten von Lewin und Husemann.

<sup>3)</sup> Giacosa, Ibid. 1887.

Giftwirkung des Cyanwasserstoffs (Blausäure), CNH.

Die nur einen sehr schwachen Säurecharacter besitzende Blausäure ist für Wirbelthiere bekanntlich ein furchtbares Gift, keineswegs aber von so intensiver Wirkung auf niedere Organismen oder höher stehende Pflanzen. Sie wirkt auf nervöse Centralorgane und hemmt nach Hermann offenbar die respiratorischen Vorgänge in den Geweben, welche besonders von dem Warmblüter keinen Augenblick entbehrt werden können. Dieser Forscher meint, die älteren Anschauungen verwerfend, dass man die Lösung des Räthsels, dass so ausserordentlich geringe Mengen des Giftes so heftig wirken, auf dem Gebiete der Contactwirkungen suchen müsse.<sup>1)</sup> Giacosa<sup>2)</sup> schliesst aus seinen Versuchen, dass die Wirkung derjenigen der Isocyanide (Isonitrile, Carbylamine) zu vergleichen sei, insofern Lähmung des Respirationscentrums eintritt, während die echten Nitrile oder Cyanide Coma bewirken.

In neuester Zeit machte es Nef nach dem Vorgange Baeyer's sehr wahrscheinlich, dass die Isocyanide, zu denen er auch die Blausäure rechnet, ein zweiwerthiges Kohlenstoffatom (wie das Kohlenoxyd) enthalten und dass die grosse Reactionsfähigkeit dieser Substanzen hierauf beruhe.<sup>3)</sup>



Nach Calmels<sup>4)</sup> wirkt das Methylisocyanid (Methylcarbylamin) noch giftiger beim Einathmen als wasserfreie Blausäure (Wasserstoffcarbylamin). Man könnte die Wirkung der Blausäure mit ihrer Fähigkeit, in Aldehydgruppen einzugreifen, in Beziehung bringen. Bei gewisser Verdünnung wird sie nur noch in Aldehydgruppen labilster Art eingreifen, erst bei stärkerer Concentration in alle. Ist nun das active Protein der Ganglienzellen labiler, als das anderer Zellen, so begreift man, dass Spuren von Blausäure, welche anderen

<sup>1)</sup> Lehrb. d. exper. Toxicologie 1874, S. 295. Auch Geppert (Z. klin. Med. 15) nennt die Blausäurevergiftung eine »innere Erstickung der Organe«.

<sup>2)</sup> Nach Calmels sollen die Gifte der Batrachier, nach Giacosa auch die Gifte einiger Schlangen zu den Isonitrilen gehören (C. r. 98).

<sup>3)</sup> Lieb. Ann. 270, 267,

<sup>4)</sup> J. Th. 14, 356.



Zellen nichts mehr schaden, doch noch die labilsten Ganglienzellen momentan angreifen können. Die Wirkung der Blausäure auf Aldehydgruppen wird durch folgende Gleichung ausgedrückt:



Nach Gréhant genügt  $\frac{1}{90000}$  HCN vom Gewichte des Blutes eines Hundes um diesen in wenigen Minuten zu töten. Merkwürdig widerstandskräftig ist nach Harnack der Igel. Eine Dosis Cyankalium, welche eine fast 2 kg schwere Katze in vier Minuten tötet, schadet dem Igel nichts und selbst die fünffache Menge führte nur eine schwere Erkrankung, aber nicht den Tod herbei.<sup>1)</sup> Würmer bleiben in Lösungen von 0,1 $\frac{0}{100}$  CNH längere Zeit am Leben. Schröder sah Ascariden (Spulwürmer) in einer 3proc. Lösung des fast ebenso giftigen Cyankaliums erst nach 1 $\frac{1}{4}$  Stunden sterben.<sup>2)</sup> Sehr merkwürdig ist, dass ein Myriapod zum Genus Fontaria gehörend,<sup>3)</sup> Blausäure producirt, wenn er gereizt wird.

Bei einer Verdünnung von 1:430 tötet Blausäure bald das Protoplasma der Drosera-Tentakel (Darwin). Bei 1 $\frac{0}{100}$  Verdünnung sterben Infusorien bald, Algen bleiben aber längere Zeit am Leben. Bei gewisser Verdünnung wirkt sie lähmend auf die Gärthätigkeit der Bierhefe, ohne das Leben dieser Zellen zu vernichten. Nach Entfernung der Säure kann die Gärthätigkeit wieder beginnen.<sup>4)</sup>

Von giftigen salzartigen Cyanverbindungen sind vor Allem noch das Cyanquecksilber, welches den Giftcharakter der Quecksilbersalze mit dem der Blausäure vereinigt, und das Nitroprussidnatrium zu nennen. Letzteres, Na<sub>2</sub> Fe (CN)<sub>5</sub> NO + 2aq, tötet (bei 0,2g pro kg Thier) unter den Symptomen der Blausäurevergiftung.<sup>5)</sup> — Demgegenüber ist das Ferrocyankalium, K<sub>4</sub> Fe (CN)<sub>6</sub> + 3 aq., ein auffallend schwaches Gift, offenbar weil es weit schwieriger unter Blausäure-

<sup>1)</sup> Nach Preyers früheren Beobachtungen ist dagegen der Igel für Blausäure (welche wie K Cy wirkt) ziemlich empfindlich.

<sup>2)</sup> Arch. exp. Path. 19, 290.

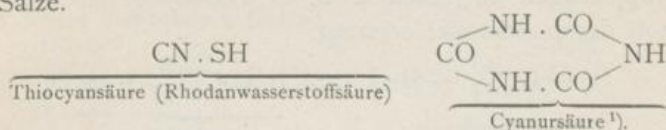
<sup>3)</sup> Egeling, Pflüg. Arch. 28, 576.

<sup>4)</sup> Von Blausäure wird auch die Zersetzung von Wasserstoffsperoxyd durch Blutkörperchen verhindert (Schönbein).

<sup>5)</sup> Hermann, Pflüg. Arch. 39, 419.



bildung zersetzt wird; es ist selbst bei 2 g pro kg Thier nicht giftig, und führt bei grösseren Mengen Verdauungsstörungen, bei Hunden Erbrechen, bei Meerschweinchen auch diuretische Wirkungen herbei (Combenale und Dubiquet). Lösungen des gelben Blutlaugensalzes in Quellwasser schädigen bei 0,01 % Verdünnung auch Fadenalgen und Diatomeen noch nicht, wohl aber bei 0,5 %. Nach Knop wirkt eine 0,5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung schädlich auf Mais, ich fand dasselbe bei Buchweizen (*Polygonum Fagopyrum*). Ebenfalls nur schwache Gifte sind das Schwefelcyankalium und cyanursäure Salze.



Zu den Cyanverbindungen, welche leicht bei Zersetzung Blausäure liefern, und deshalb giftig wirken, gehören Jodcyan, CNJ, und das freie Cyan CN—CN. Letzteres kann aber einen zweifachen Giftcharakter besitzen, indem es auch leicht in labile Amidogruppen einzugreifen vermag. Das Jodcyan wirkt etwa viermal schwächer als Blausäure (Kobert), das freie Cyan etwa fünfmal schwächer (Bunge). Nach Bunge wirken 0,02 Cyan in mässiger Lösung einer Katze subcutan injicirt durch Athmungslähmung tödtlich (direkte Krämpfe fehlen).

Was nun die echten Nitrile betrifft, haben dieselben, wie schon erwähnt, keine Blausäurewirkung; Rossbach beobachtete, dass 5 g Cyanaethyl (Propionitril) einen Hund erst nach 36 Stunden unter heftiger Gastroenteritis töteten. Cyanmethyl (Acetonitril) wird in Dosen von 0,43 g von einem 20 kg schweren Hunde ertragen. Schädlicher sollen Benzonitril und Phenylacetonitril sein.<sup>2)</sup> Nach Baumann vertragen kräftige Hunde 6—8 g Benzonitril an 2—3 aufeinander folgenden Tagen. Ich habe beobachtet, dass Acetonitril in 0,5 % Lösung ein guter Nährstoff für manche Bacterien ist. —

<sup>1)</sup> Nach Coppola (1889) ist auch Cyamelid (CO NH)<sub>n</sub> ungiftig, aber Isocyanensäureäther und Isocyanursäureäther giftig, indem sie auf die Athmung wirken und die Centren lähmen. Isosulfocyanursäureäther und Dithiocyanursäureäthyläther sind schwächer giftig; ungiftig ist das Kaliumsalz der Dithiocyanursäure. In 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Cyanursäurelösung bleiben niedere Wasserthiere am Leben (Loew, Pflüg. Arch. 35, 524).

<sup>2)</sup> Giacosa, Z. physiol. Chem. 8, 95.

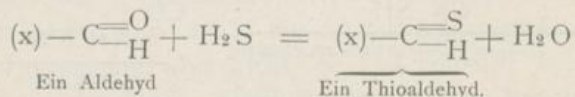


### Giftwirkung des Schwefelwasserstoffs.

Vom Schwefelwasserstoff können zwei Eigenschaften zur Erklärung seiner Giftwirkung herangezogen werden. Erstens oxydirt er sich leicht unter Bildung von Wasser und Schwefel:



er wird also beim Eindringen in lebende Zellen den gelösten molecularen Sauerstoff an sich reißen und so zur Erstickung der Zellen beitragen können. Er kann aber auch direct in manche labile Atomgruppierungen eingreifen z. B. in Aldehyde und hiebei den Sauerstoff durch Schwefel ersetzen:



Sind Aldehydgruppen im Protoplasma-Eiweiss vorhanden, so wird ein solcher Eingriff eine ernstliche Störung bedeuten. Erstere Erklärung kann natürlich bei der Giftwirkung auf anaërobe Spaltpilze nicht richtig sein. — Viele Bacterienarten erzeugen zwar Schwefelwasserstoff,<sup>1)</sup> besonders bei den Zersetzungen von Eiweissstoffen, allein sie ertragen ihn doch nur bis zu einer gewissen Grenze. In einer auch nur zu  $\frac{1}{8}$  gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff gedeihen die gewöhnlichen Fäulnispilze nicht mehr, sondern erst bei grösserer Verdünnung.<sup>2)</sup> Auf Algen und Infusorien wirkt Schwefelwasserstoff ziemlich energisch. — Wirbelthiere tötet er durch Lähmung des Centralnervensystems (Pohl, Lehmann, Uschinsky<sup>3)</sup> und das Oxyhaemoglobin des Blutes wird in eine dem Methaemoglobin ähnliche, aber S-haltige Verbindung verwandelt. 25 mg H<sub>2</sub>S in wässriger Lösung einem Kaninchen injicirt töten es bald unter Krämpfen (Uschinsky). In Luft, welche auch nur 0,07 % H<sub>2</sub>S enthält, sterben Vögel sehr bald (Faraday). Ein Hund stirbt binnen 2 Minuten bei Einathmung einer Luft, die 2 % H<sub>2</sub>S enthält, bei 0,5 % dauert es 45 Minuten (Brouardel und Loge) (C. r. 101.).

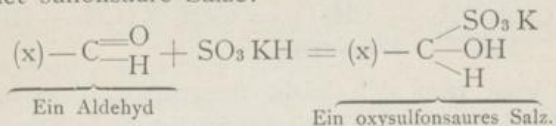
<sup>1)</sup> Vergl. u. A. Holschewnikoff, Fortschr. d. Med. 1889, Nr. 6 und Rubner Arch. Hyg. 16.

<sup>2)</sup> Nach Frankland werden Cholera-bacillen, Finkler's Spirillen und Bac. pyocyaneus sowohl durch H<sub>2</sub>S als auch durch SO<sub>2</sub> rasch getödet. Vom Methylmercaptan wird eine 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung von Bacterien ertragen.

<sup>3)</sup> Z. physiol. Chem. 17, 222.

### Giftwirkung des Schwefeldioxyds, SO<sub>2</sub>.

Da die schweflige Säure SO<sub>3</sub> H<sub>2</sub> (resp. deren Anhydrid SO<sub>2</sub>) trotzdem ihr Säurecharacter weit schwächer ausgeprägt ist, als derjenige der Schwefelsäure, doch bei weit grösseren Verdünnungen tödtlich wirkt als letztere, so muss sie ausser der Säurewirkung noch eine zweite äusserst schädliche Eigenschaft besitzen und diese kann in einem reducirenden Einfluss oder in einem directen Eingriff in labile oder ungesättigte Atomgruppierungen bestehen. In Form saurer oder primärer Sulfite greift sie leicht in Aldehydgruppen ein und bildet sulfonsaure Salze:



Die neutralen oder secundären Sulfite sind weit schwächere Gifte, die offenbar der Hauptsache nach anders wirken als SO<sub>2</sub> oder die primären Sulfite; sie sind als specielle Gifte in Cap. VII abgehandelt. —

Die bleichenden und desinficirenden Eigenschaften der schwefligen Säure weisen auf ihre grosse Energie hin. Nach Buchholz wirkt sie 16 mal so intensiv wie Carbolsäure auf niedere Organismen, wie Fäulnissbakterien.

Nach Linossier tötet 1,25 g SO<sub>2</sub> im Liter Spross- und Schimmelpilze binnen 15 Min. und bei etwa 0,1 ‰ nach 24 Stunden, während Schwefelsäure bei letzterer Verdünnung diesen nicht schadet. Ogata fand, dass Kaninchen bei Inhalation von Luft mit einem Gehalte von 2,5—3 ‰ SO<sub>2</sub> meist nach vier Stunden zu Grunde gingen, Mäuse nach sechs Stunden bei 0,62 ‰, nach 20 Minuten bei 0,807 ‰, Frösche nach 15—20 Minuten bei 1 ‰. — Luft von 0,5 ‰ ist irrespirabel, sie erzeugt Husten und Glottiskrampf. Aehnlich der schwefligen Säure dürfte die nahe verwandte selenige Säure wirken; 3 mg der letzteren sind pro kg beim Hunde tödtlich, 0,2 proc. SeO<sub>2</sub> verhindern fast ganz die Fäulniss von Fleischbrühe, geringere Mengen erfahren bald eine Reduction zu Selen<sup>1)</sup>. Nach Knop sind selenige- und Selensäure stark giftig für Maispflanzen, Tellursäure (bei 0,05 g pro Liter Nährlösung) aber unschädlich.<sup>2)</sup>

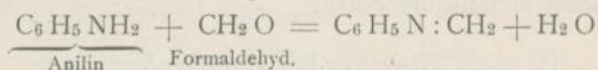
<sup>1)</sup> Chabrié und Lapique, C. r. 110.

<sup>2)</sup> Bot. C. 1885 II.



### Giftwirkung der Aldehyde.

Es kommt bei den Aldehyden sehr auf den Labilitätsgrad an, ob sie giftig wirken oder nicht. Im nährenden Traubenzucker z. B. haben wir eine wenig energische Aldehydgruppe, im giftigen Formaldehyd aber eine sehr labile und reactionsfähige. Im Allgemeinen kann man sagen, dass »negative« Gruppen die Energie und Reactionsfähigkeit der Aldehydgruppe in einem Molecul abschwächen. Aldehyde greifen mit besonderer Vorliebe in labile Amidogruppen ein und liefern stickstoffhaltige Derivate z. B.



Nun kann man sich leicht überzeugen, dass schon in den passiven Eiweissstoffen ein Theil des Stickstoffs in Form von Amidogruppen vorhanden ist; denn beim Behandeln (z. B. des Peptons) mit salpetriger Säure entweicht viel Stickstoffgas<sup>1)</sup>, was nicht der Fall wäre, wenn sämtlicher Stickstoff secundär oder tertiär gebunden wäre. Was zunächst den Formaldehyd betrifft, so zeichnet er sich schon dadurch aus, dass er mit Propepton und, bei Anwesenheit von etwas Salzsäure, auch mit Eiweiss sehr schwer lösliche Verbindungen liefert. Er wirkt auch auf neutrale Ammoniaksalze ein, unter Bildung des sogenannten Hexamethylentetramins. Je labiler aber die Amidogruppen, desto energischer wird er eingreifen! — Ich fand, dass derselbe auf Spaltpilze und Algen noch bei sehr grosser Verdünnung (1 : 10000) tödtlich wirkt; ebenso auf Asseln, Würmer und Mollusken, bei 0,5 ‰ Verdünnung in zwei Stunden. Auch die Wirksamkeit der Enzyme wird durch ihn vernichtet<sup>2)</sup>.

H. Buchner, Trillat, Aronson beobachteten später auch die starkgiftige Wirkung auf pathogene Bacillen.<sup>3)</sup> Typhusbacillen werden noch bei einer Verdünnung des Formaldehyds von 1 : 20000 getödtet und noch bei 1 : 40000 in ihrer Entwicklung

<sup>1)</sup> Vergl. auch Loew, Ueber Eiweiss und die Oxydation desselben, J. pr. Chem. **31**, 129.

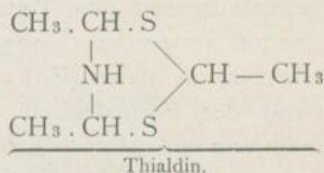
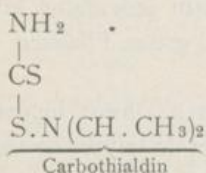
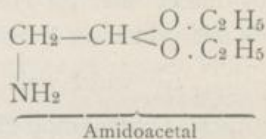
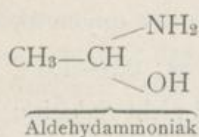
<sup>2)</sup> Sitzungsber. der Gesellsch. für Morph. u. Physiol. in München, Mai 1888. Von geformten Fermenten verträgt die Sprosshefe einige Zeit ein 0,1 proc. Lösung des CH<sub>2</sub>O. Siehe auch Cap. V.

<sup>3)</sup> C. f. Bakt. 1892; Münchn. Med. Wch. 1889. Nr. 20.





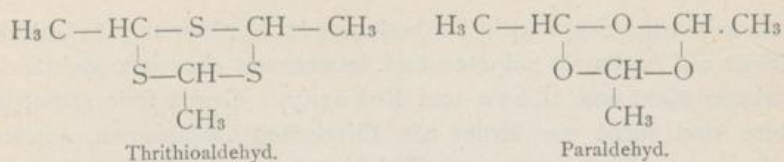
Noch mögen hier im Anschluss einige Derivate des Aethylaldehyds erwähnt werden, das Aldehydammoniak, Amidoacetal, Carbothialdin und Thialdin. Es kommen hier offenbar combinirte Wirkungen in Betracht.



0,15—0,2 g sind von Aldehydammoniak bei subcutaner, 0,04 bei intravenöser Injection tödtlich pro kg Thier; es bedingt Lähmung des Rückenmarks, sensibler und motorischer Nerven beim Frosch, beim Hunde anfangs Steigerung, dann Erniedrigung der Temperatur, Vermehrung, dann Verminderung des Blutdruckes und Tod durch Athmungsstillstand.

Das Amidoacetal wirkt auf Thiere dem Curare ähnlich, wenn auch schwächer, (Mallèvre), für niedere Pilze ist es zwar in Form einer 1%igen Lösung des neutralen Sulfats kein Gift, aber es kann ihnen nicht als Nährstoff dienen, selbst denjenigen Spaltpilzen nicht, welche Methylalkohol als Nährstoff verwenden können (Loew). Infusorien und Diatomeen sterben in einer 0,1%igen Lösung des neutralen Sulfats binnen 15 Stunden; etwas später auch Fadenalgen. Spirogyren zeigen dabei starke Granulationen.

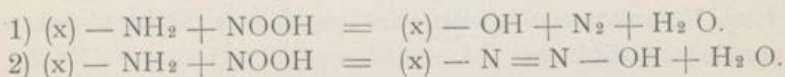
Der von E. Fischer als salzsaures Salz aus dem Amidoacetal kürzlich erhaltene Amidoacetaldehyd verändert sich beim Neutralisiren des Salzes so rasch, dass man zuverlässige Versuche damit nicht anstellen kann. Carbothialdin und Thialdin sind starke Gifte für Frösche, aber nur schwache für Kaninchen (Mazzetti, Lusini). Thioaldehyde wirken energischer als Aldehyde, wenigstens fand Lusini (Chem. C. 1890 II), dass Trithioaldehyd stärker und anhaltender wirkt, als Paraldehyd.



Während ferner der Trithioaldehyd  $(\text{C}_2\text{H}_4\text{S})_3$  nicht auf das Herz wirkt, wirkt der Thioaldehyd  $\text{C}_2\text{H}_4\text{S}$  nicht nur hypnotisch, sondern auch giftig auf das Herz.

### Giftwirkung der salpetrigen Säure.

Die salpetrige Säure ist dadurch in besonderem Grade ausgezeichnet, dass sie noch bei grosser Verdünnung in Amidogruppen eingreift, und zwar können, je nachdem ein Amidokörper aus der Fettreihe oder ein Amidobenzolderivat vorliegt, zweierlei Resultate erhalten werden; in jenem Falle entsteht eine Hydroxysäure, in diesem ein Diazokörper<sup>1)</sup>:



Dass die Giftwirkung der salpetrigen Säure in erster Linie auf einem Eingriff in die Amidogruppen der activen Proteinstoffe bestehen wird, dürfte wohl die plausibelste Ansicht sein<sup>2)</sup>. Als Säure ist sie nur schwach, so dass sie schon von schwächeren organischen Säuren aus ihren Salzen in Freiheit gesetzt werden kann, desshalb wirken auch neutrale Nitrite auf solche Pflanzen tödtlich, welche einen sauren Zellsaft besitzen, nicht aber auf solche mit neutralem Zellsaft, wie z. B. Algen (Spirogyren). Molisch fand, dass die Wurzeln der Phanerogamen rasch von Nitriten getödet werden; die saure Reaction der Wurzeln ist aber bekannt.

<sup>1)</sup> Unter besonderen Bedingungen hat Curtius auch Diazokörper aus der Fettreihe erhalten.

<sup>2)</sup> Nach der von mir vertretenen Ansicht befindet sich im activen Eiweiss sämtlicher Stickstoff in Form von Amidogruppen vor, im passiven aber zu  $\frac{2}{3}$  als Imido-, zu  $\frac{1}{3}$  als Amidogruppe; in der That kann auch aus Pepton nur höchstens  $\frac{1}{3}$  des Stickstoffgehalts durch salpetrige Säure als Stickstoffgas entbunden werden. Die Moleculargrösse und Zusammensetzung des Albumins wird wohl am nächsten durch die verdreifachte Lieberkühnsche Formel ausgedrückt,  $(\text{C}_{72}\text{H}_{112}\text{N}_{18}\text{SO}_{22})_3$ ; vgl. Loew, Pflüg. Arch. **31**, 401 und Journ. f. prakt. Chem, **31**, 134.



Freie salpetrige Säure wirkt bei bedeutender Verdünnung (1:100000) giftiger auf Algen als Salpetersäure, letztere übt eben jene spezifische Wirkung nicht aus. (Loew und Bokorny). Gegen freie salpetrige Säure sind nicht nur ferner alle thierischen Organismen, sondern auch niedere Pilze sehr empfindlich (sowie gegen Stickstoffoxyd<sup>1)</sup>, welches bei Gegenwart von Luft und Wasser leicht in salpetrige Säure übergeht). Bei Sprosshefe hat Laurent gezeigt, dass sie Nitrate nicht als Stickstoffquelle benützen kann, weil dieselben zu Nitriten reducirt werden, welche in den meist sauren Nährlösungen für Hefe freie salpetrige Säure liefern. Es ist merkwürdig, dass für Spaltpilze auch bei alkalischer Reaction der Nährlösung Nitrate eine bessere Stickstoffquelle sind als Nitrite, und dass von den Fäulnissbakterien aus jenen weit rascher Ammoniak gebildet wird als aus diesen<sup>2)</sup>, was man vom rein chemischen Standpunkt aus nicht voraussehen konnte. Bei Anwesenheit von Nitriten entwickeln die Fäulnissgemische auch weit mehr Stickstoffgas als bei Anwesenheit von Nitraten, was durch die Schnelligkeit der totalen Nitratreduction erklärt wird, wobei das Nitritstadium rasch überschritten wird.

---

<sup>1)</sup> Frankland, C. f. Bakt. 1890.

<sup>2)</sup> Loew, Biol. C. 10, 588.