

Zeitschrift für angewandte Chemie

40. Jahrgang S. 831—850

Inhaltsverzeichnis Anzeigenteil S. 13

21. Juli 1927, Nr. 29

Arzneimittelsynthetische Studien II: Beitrag zur Theorie der Laxantia.

Vortrag, gehalten auf der Tagung Deutscher Naturforscher und Ärzte, Düsseldorf, September 1926.

Von Prof. Dr. H. P. KAUFMANN.

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Jena.

(Eingeg. 29. Okt. 1926.)

Der heutige Arzneischatz verfügt über eine große Anzahl von abführend wirkenden Stoffen. Ihre Einteilung erfolgt entweder nach dem Wirkungsgrad oder auf Grund des pharmakologisch ermittelten Angriffspunktes innerhalb des Organismus. Nach dem Wirkungsgrad unterschied man: *Drastica*, die stark wirksamen, *Purgantia* (reinigende) oder *Laxantia* (lösende), die mittelstarken, und schließlich *Aperitiva* (öffnende), die schwach wirksamen Abführmittel, eine Einteilung, die sich besonders in medizinischen Kreisen eingebürgert hat. Da sie jedoch eine scharfe Unterscheidung nicht gestattet — die Stärke der Wirkung hängt sehr wesentlich von der Dosierung ab, z. B. kann ein in größeren Dosen gegebenes Aperitivum unter Umständen zum Drasticum werden —, erscheint es in wissenschaftlicher Beziehung angebrachter, dem Beispiel von F. Penzoldt¹⁾ zu folgen, der in einem Gutachten für die Deutsche Gemeinsame Arzneimittelkommission nach pharmakologischen Gesichtspunkten unterschied:

1. Mittel mit resorptionsverhindernder Wirkung im ganzen Darm und meist rasch eintretender Entleerung (Alkalialze, wie Natriumsulfat; Magnesiumsulfat; Zuckerarten, wie Manna und Pulpa Tamarindorum). Die Wirkung dieser Gruppe von Abführmitteln beruht im wesentlichen auf der Störung des osmotischen Gleichgewichts, die eine starke primäre Erregung der sensiblen Nerven der Darmschleimhaut und eine entsprechende Mehrförderung zur Folge hat. Nicht ganz befriedigend ist die häufig nach gleichen Gesichtspunkten gegebene Erklärung der Kalomelwirkung. Hier muß an eine Parallelie mit den in kleinster Dosis die Wasserabscheidung so mächtig anregenden komplexen Quecksilberverbindungen (Novasurol, Salyrgan), also an eine Wirkung örtlich in minimalen Mengen resorbierten Quecksilbers, gedacht werden.

2. Mittel mit vorwiegend motorischer Wirkung auf den Dünndarm, in wenigen Stunden erfolgend (Ricinusöl, gewöhnliche fette Öle, Paraffinöl, Crotonöl, Koloquinthen, *Tubera Jalapae* und *Podophyllum*). Die laxierende Wirkung der Öle beruht hauptsächlich auf mechanischen Momenten, welche beim Ricinusöl eine Unterstützung durch die bei der Gallen- und Pankreasverseifung entstehende Ricinolsäure und beim Crotonöl durch das äußerst stark schon in Spuren reizende Crotonharz erfahren. Koloquinthen, *Tubera Jalapae* und *Resina Podophylli* enthalten harzartige Säuren, zum Teil in glycosidischer Bindung, von noch unbekannter Konstitution, die eine starke Reizwirkung auf die Schleimhäute ausüben. Zum mindesten leichte Darmenzündungen gehen der Abführwirkung dieser letztgenannten vier Medikamente parallel. Bei höherer Dosierung sind schwere Darmschädigungen, hämorrhagische Entzündungen, Ulceration, Gastroenteritis usw.

¹⁾ Münch. med. Wochschr. 71, 33—35 [1924]; Dtsch. med. Wochschr. 50, 90—101 [1924]. Siehe auch H. H. Meyer u. R. Gottlieb. Die experimentelle Pharmakologie. Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin 1925.

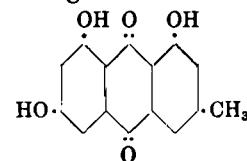
unvermeidliche Folgeerscheinungen, die sogar zu letalem Ausgang führen können.

3. Mittel mit vorwiegend motorischer Wirkung auf den Dickdarm in 10—15 Stunden (Rheum, Aloe, Cascara Sagrada, Senna, Phenolphthalein, Sulfur depuratum, Atropin und Extractum Belladonnae). Auch Atropin und damit Extractum Belladonnae können, trotzdem sie den Vagus lähmen, bei vorsichtig gewählter Dosierung zu Laxantien werden, da sie den Auerbachschen Plexus erregen. Sie haben zur Aufhebung der Darmwirkung der Opiumalkaloide spezielle Bedeutung. Die Erklärung für die abführende Wirkung des Schwefels ist noch sehr umstritten. Wahrscheinlich wird er in der Darmschleimhaut zu geringen Mengen schwefliger Säure oxydiert, deren Reiz genügt, um Hyperämie sowie erhöhte Peristaltik hervorzurufen. Reduktion des Schwefels zu Schwefelwasserstoff scheint nicht stattzufinden²⁾. Typische Dickdarmmittel sind die oben aufgeführten Drogen und die daraus isolierten Anthrachinonderivate, wie die Emodine, die Chrysophansäure oder das Rhein.

Unsicher ist noch die Zuteilung des Phenolphthaleins, mit dessen Verbindungen und Analoga sich vorliegende Arbeit befaßt. Da vielfach die Ansicht ausgesprochen wurde, daß das Phenolphthalein bezüglich seiner Wirkungsweise mit den Anthrachinon-abkömmlingen in Parallelie zu setzen sei, so soll deren physiologische Wirkung kurz geschildert werden, zumal später darauf Bezug genommen werden muß.

Physiologische Wirkung der Anthrachinonabkömmlinge.

Schon im Jahre 1876 hatte C. Liebermann in dem wirksamen Inhaltsstoff der Frangularinde ein Derivat des Anthrachinons erkannt³⁾, dem nach den Untersuchungen von A. Tschorch⁴⁾ und O. Fischer⁵⁾ sehr wahrscheinlich folgende Konstitution zukommt:



Bald darauf stellten sich die wirksamen Bestandteile von Rheum, Senna, Cascara Sagrada und Aloe als chemisch nahe miteinander verwandt heraus, obwohl sie merkwürdigerweise von phylogenetisch weit auseinanderliegenden Pflanzfamilien und auch von ganz verschiedenen Pflanzenteilen herstammen. Bekanntlich leiten sie sich von Polyoxymethylanthrachinonen ab, teilweise in den Drogen in glycosidischer Bindung enthalten und als Emodine bezeichnet. Die Strukturen des

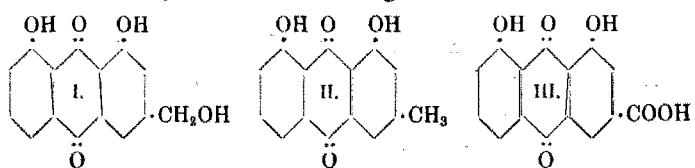
²⁾ Th. Frankl, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 65, 303 [1911].

³⁾ C. Liebermann u. M. Waldstein, B. 9, 1775 [1876]; A. 183, 173 [1876].

⁴⁾ A. Tschorch, Notiz über den Rhabarber, Schweiz. Wochenschr. f. Chemie u. Pharmazie 1899, Nr. 49.

⁵⁾ O. Fischer u. H. Groß, Journ. prakt. Chem. 84, 376 [1911].

Aloeemodins⁶⁾ (I), der Chrysophansäure^{7) 8) 9)} (II) und des Rheins^{10) 11)} (III), welch letzteres sich auch durch Oxydation mittels Chromsäure aus Aloeemodin erhalten läßt, können als sichergestellt betrachtet werden.



Die Wirkung der Anthrachinonderivate ist graduell sehr verschieden. Darüber geben die Versuche von H. Vieth¹²⁾ Auskunft, auf die verwiesen werden muß. Maximale Wirkung entfalten einige Trioxanthrachinone (Anthrapurpurin, Flavopurpurin und andere). Unter den Dioxyverbindungen des Anthrachinons zeigen gute Wirksamkeit nur die Chrysophansäure, das Xanthopurpurin und insbesondere das durch Reizlosigkeit ausgezeichnete Chrysazin (1,8-Dioxyanthrachinon), welches von den Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer & Co. in Elberfeld unter dem Namen „Istizin“ 1913 in den Handel gebracht wurde (Dosis für Menschen 0,3—0,5 g). Vermehrung der Hydroxylgruppen des Anthrachinons setzt die Wirksamkeit stark herab. Die beträchtliche Reizwirkung der synthetischen Polyoxyanthrachinone, die die Anwendung in der therapeutischen Praxis verbot, ließ sich durch Acylierung beseitigen, und so hat ein Anthrapurpurin-Diacetat unter dem Namen „Purgatin“ als mildes Abführmittel (Dosis 1—2 g) Eingang in die Therapie gefunden. Auch teilweiser Verschluß der Hydroxylgruppen durch Alkylierung und Acylierung lieferte brauchbare Stoffe, wie das „Exodin“, ein Gemisch des Acetylrufigallussäurepentamethyläthers und des Diacetyltrimethyläthers der gleichen Säure.

Auf die Sekretion sowohl als auch auf die Bewegungen des Magens und Dünndarmes sind die Anthrachinonderivate ohne jeden Einfluß, wie namentlich aus den schönen Untersuchungen E. Stierlins¹³⁾ und denjenigen von F. Meyer-Betz und Th. Gebhardt¹⁴⁾ an Hand von Röntgenbeobachtung und Röntgenphotogrammen hervorgeht. Weiterhin wurde festgestellt, daß der Dickdarm der eigentliche Angriffspunkt dieser Stoffe ist, indem — beim Menschen — die Eindickung des Dünndarmchymus durch hochgradige Steigerung der Motilität des Dickdarms besonders am Colon transversum, sich in einer Zunahme sowohl der haustralnen Mischbewegungen als auch der Peristaltik äußernd, unverbleibt und es so zur Defäkation durch Abkürzung des Aufenthaltes im Dickdarm kommt.

Während nun die Bewegungen des Magens und Dünndarms beim Menschen in allen wesentlichen Punkten mit denjenigen der fleischfressenden Tiere übereinstimmen¹⁵⁾, sind anatomische Anordnung sowie

6) O. A. Oesterle, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 249, 445 [1911].

7) Journ. prakt. Chem. 83, 214 [1911].

8) Journ. Pharmac. Chim. (7) 4, 241 [1911].

9) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 249, 445 [1911]; 250, 301 [1912]; Schweiz. Wchschr. f. Chemie u. Pharmazie 1911, Nr. 46.

10) Schweiz. Wchschr. f. Chemie u. Pharmazie 1905, Nr. 50.

11) Journ. prakt. Chem. 83, 213 [1911].

12) Über ein synthetisch gewonnenes Abführmittel („Purgatin“). Münch. med. Wchschr. 1901, 1381.

13) Münch. med. Wchschr. 1910, 1434.

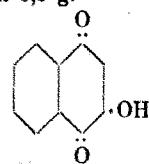
14) Röntgenuntersuchungen über den Einfluß der Abführmittel auf die Darmbewegungen des gesunden Menschen. Münch. med. Wchschr. 1912, 1793; Verhandl. d. 29. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1912, 308.

15) H. Rieder, Fortschr. a. d. Röntgenstr. 8, 1 [1904].

Bewegungen des Dickdarms beim Menschen und bei den verschiedenen Tierarten so voneinander abweichend, daß die Verhältnisse der Wirkungsmechanismen eine Übertragung von einer Tiergattung auf die andere nur mit Vorsicht gestatten. Die Katze, die für derartige pharmakologische Prüfungen ein wertvolles Tier ist, besitzt wie der Mensch eine Teilung des Dickdarms in zwei funktionell verschiedene Abschnitte¹⁶⁾: in einem proximalen Teil (das Coecum, Colon ascendens und etwa das erste Drittel des Colon transversum umfassend) wird durch Bakterientätigkeit und Wasserresorption der Dünndarmchymus in Kot verwandelt, welcher dann infolge langsamer peristaltischer Wellen den distalen Teil (den Rest des Dickdarms) bis zur Entleerung durchwandert. Die Eindickung des Kotes wird bei der Katze, die nur ein kleines Coecum besitzt, durch antiperistaltische Wellenbewegungen im proximalen Colon unterstützt, welche letztere beim Menschen noch nicht festgestellt worden sind. Charakteristisch für die Anthrachinonderivate ist nun, daß sie die Antiperistaltik bei der Katze aufheben¹⁷⁾. Dazu kommt Beschleunigung der Pendelbewegungen und der Peristaltik. Und zwar müssen die Angriffspunkte der Wirkung in der Darmwand selbst gelegen sein, was sich einmal durch Versuche über Erregung der Darmbewegung am isolierten Darm ergibt, zum anderen aus einer Beobachtung von R. Magnus¹⁸⁾, wonach bei einem Hund auf Eingabe eines Sennainfuses per os noch Abführwirkung erzielt wurde, nachdem alle für die Darmbewegungen in Frage kommenden Zentren vor Beginn des Versuches durch Exstirpation des Rückenmarks vom elften Brustwirbel abwärts weggenommen worden waren. Für einen Angriffspunkt in der Großhirnrinde liegen keinerlei Bestätigungen vor.

Man glaubte nun, den Chinoncharakter überhaupt für die Abführwirkung verantwortlich machen zu können, und so haben sich namentlich A. Brissemore¹⁹⁾ und A. Heffter²⁰⁾ bemüht, durch mehrere Arbeiten nachzuweisen, daß Chinonen und chinoiden Stoffen diese Fähigkeit zukommt. Als wichtigste Vertreter derartiger Verbindungen, denen nach pharmakologischen Prüfungen abführende Wirkung zuzuschreiben ist, seien folgende erwähnt:

Das in verschiedenen Juglonsarten vorkommende Juglon²¹⁾, ein Monoxyphthochinon, wirkt abführend bei der Katze in einer Dosis von 0,3 g.



Naphthazarin²²⁾, ein Dioxyphthochinon, wirkt abführend. Katze 0,2 g.

Embeliasäure²³⁾, aus den Früchten von Ribes Embelia, bewirkt in einer Dosis von 0,33 g beim Menschen nach

16) H. Rieder, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 18, 85 [1911].

17) A. Heffter, Handb. d. exp. Pharmakol. II (2) 1821, Verlag Springer 1924.

18) Der Einfluß des Sennainfuses auf die Verdauungsbewegungen. PFLÜGERS Arch. Physiol. 122, 251 [1908].

19) Contributions à l'étude des purgatifs organiques, Paris, Joamin & Co. 1903.

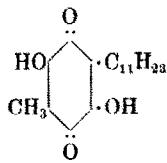
20) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 238, 15 [1900].

21) Synthese: Ber. Dtsch. chem. Ges. 20, 934 [1887]; Pharmakolog. Prüfung: Compt. rend. Acad. Sciences 141, 888 [1905].

22) Compt. rend. Soc. Biologie 61, 479 [1906] u. These med. de Paris 1903, Nr. 111.

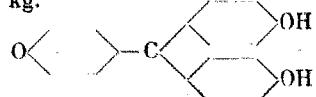
23) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. chem. Ges. 238, 15 [1900].

4 Stunden Kollern im Leib und Kolikschnüren, und nach $6\frac{1}{2}$ Stunden dünnen Stuhl.



Perezon $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ ein Alkylderivat des Oxybenzochinons, soll nach $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ Altamirano in der Dosis von 0,1—0,3 g die Darmbewegungen verstärken.

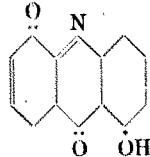
Aurin (Pararosolsäure) in Dosen von 0,9—1,5 g bei Hunden von 12—22 kg.



Rosolsäure, in Dosen von 0,2 g beim Menschen.



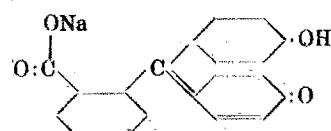
Resorufin, ein Chinonoxazin, in Dosen von 1,5 mg pro 1 kg beim Hund.



Es ist aber unsicher, ob diese Chinone bzw. chinoide Stoffe (vielleicht mit Ausnahme des Aurins) der Gruppe von Abführmitteln zuzuordnen sind, welche vorwiegend motorische Dickdarmwirkung aufweisen, zum Teil sind sie wohl den Dünndarmmitteln anzugehören. Juglon reizt und schwärzt die Haut²⁴⁾, und die gleiche Wirkung übt es auf die Schleimhaut der Verdauungsorgane aus²⁵⁾. Daß Embeliasäure die Wirkung schon im Dünndarm entfaltet, scheint aus dem obenerwähnten Versuch hervorzugehen.

Phenolphthalein und Derivate.

Auch auf das Phenolphthalein, das ein typisches Beispiel für die Arzneimittel bietet, deren Entdeckung einem Zufall zu verdanken ist, glaubte man die Chinontheorie ausdehnen zu können, denn die Vermutung lag ja nahe, daß sich im alkalischen Darmsaft das rotgefärbte Monoalkalisalz bildet, dem chinoide Struktur zugeschrieben wird:



Phenolphthalein, schon im Jahre 1871 von A. v. Baeyer synthetisch dargestellt²⁶⁾, wurde um die Jahrhundertwende seiner scheinbaren Indifferenz wegen in Österreich als Erkennungsmittel für verzollten Wein benutzt und erwies sich bald als Purgans. (Nach einer anderen Lesart soll die Abführwirkung des Phenolphthaleins gelegentlich der Prüfung auf seine Giftigkeit hin im Tierversuch festgestellt worden sein, als es als Erkennungsmittel für Margarine geplant war²⁷⁾).

Von Z. v. Vamossy in die Therapie eingeführt, wird es beim Menschen in Dosen von 0,1—0,3 g angewandt. Die scheinbare Indifferenz, gepaart mit zuverlässiger Wirkung, gab die Veranlassung zur Herstellung

²⁴⁾ Compt. rend. Soc. Biologie 60, 175 [1906].

²⁵⁾ Ebenda 60, 626 [1906].

²⁶⁾ LIEBIGS Ann. 202, 68 [1880].

²⁷⁾ Therapeut. Ber. d. I. G. Farbenindustrie III, 201, 1926.

einer jetzt fast unübersehbar gewordenen Anzahl von pharmazeutischen Präparaten, die Phenolphthalein als wirksamen Bestandteil enthalten. Und diese Präparate und Kombinationen werden noch ständig vermehrt, obwohl die klinische Literatur inzwischen über zahlreiche Fälle von Schädigungen berichtet, die nach Anwendung des Mittels in den üblichen Dosen aufgetreten sind. Die Erscheinungen bestehen meist in mehr oder weniger ausgeprägten Nierenaffektionen, Eiweiß und Zylinder treten auf, auch Hämaturie, Anurie, hämorrhagische Nephritis wurden beobachtet sowie Kollaps und Herzschwäche²⁸⁾. Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, daß es sich in diesen Fällen teilweise um Idiosynkrasie handelt. Da bei Tierversuchen selbst in Dosen von 1 g auf 1 kg nie Nebenerscheinungen festzustellen waren, ist die experimentelle Untersuchung dieser Frage schwierig.

Zur Erklärung der Wirkung des Phenolphthaleins nahm Z. v. Vamossy an, daß Phenolphthalein im alkalischen Dünndarm des Menschen in das Natriumsalz übergeführt würde, das infolge äußerst geringen Diffusionsvermögens sehr hohen osmotischen Druck und damit Ansammlung reichlicher Flüssigkeitsmengen im Darme verursache²⁹⁾. Das Ausbleiben jeglicher laxierender Wirkung bei für Menschen gebräuchlichen Dosen im Tierversuch glaubte Z. v. Vamossy damit erklären zu können, daß im tierischen Darme die Bildung des löslichen und somit wirksamen Phenolphthalein-Natriumsalzes nicht stattfände. Die wenigen Zentigramme, die purgierenden Effekt besitzen, reichen jedoch nicht aus, um diese, den salinischen Abführmitteln eigentümliche Wirkung zu entfalten³⁰⁾. Auch ist die Aufhebung der Antiperistaltik, die man für die Phenolphthaleinwirkung verantwortlich machen wollte und die auf eine Verwandtschaft mit den Anthrachinonen hingewiesen hätte — nachdem sich keinerlei Erregung der Magendarmsekretion nachweisen ließ —, röntgenoskopisch nicht festzustellen³¹⁾. Z. v. Vamossy konnte keine Erhöhung der Peristaltik beobachten, wie er an dem im Kochsalzbad freigelegten Darm des Hasen erwartet hatte. Ebenso ergebnislos verließen die Untersuchungen C. F. Fleigs³²⁾ mit isolierten Därmen in Ringerscher Flüssigkeit und die Versuche Wyse nebeck's, Utrecht³³⁾, an isolierten Dünnd- und Dickdärmen von Katzen und Kaninchen mit Phenolphthalein und seinem roten Natriumsalz. Dahingegen hat D'agui³⁴⁾ an einer Darmschlinge, in die er Phenolphthalein gebracht hatte, Verstärkung der Pendelbewegung gesehen. Auch J. Ott und J. Scott³⁵⁾, die mit Phenolphthalein sowohl am isolierten Darm in Ringerscher Flüssigkeit als auch am freigelegten Katzendarm experimentierten, berichten von Beschleunigung und Verstärkung der Darmkontraktionen und Vergrößerung der Pendelbewegungen. Es dürfte aber jetzt fest-

²⁸⁾ Schwarz, Münch. med. Wchschr. 50, Nr. 1 [1903]; F. Blumenthal, Klin. Wchschr. 1905, Nr. 29; H. Kionka, Eulenburgs Realencyklopädie, 4. Aufl. 12, 276; Zabel, Dtsch. med. Wchschr. 1911, Nr. 16; Fürbringer 1917, 842; L. Schleip: „Der Unfall mit Phenolphthalein“. Münch. med. Wchschr. 66, 1294 [1919].

²⁹⁾ Z. v. Vamossy, Budapest: Über ein neues Abführmittel (Purgans). Therapie d. Gegenwart 1902, 201.

³⁰⁾ C. Fleig, Arch. intern. de Pharmacodyn. 18, 327 [1908].

³¹⁾ A. M. M. v. d. Willigen, Die Abführwirkung des Phenolphthaleins. — PFLOGERS Arch. Physiol. 186, 193 [1921].

³²⁾ I. c.

³³⁾ Zit. n. A. Heffter, Handb. d. exp. Pharmakolog. II

³⁴⁾ 1640. Verlag Springer, 1924.

³⁵⁾ Compt. rend. Soc. Biologie 64, 153 [1909].

³⁶⁾ Ott's contrib. to physiol. 18, 7 [1909].

stehen, daß der Hauptangriffspunkt des Phenolphthaleins der Dickdarm ist. G. v. Bergmann und E. Lenz³⁶⁾ haben röntgenoskopisch festgestellt, daß Zusatz von 0,2 g Phenolphthalein zu einem Wismutwassereinlauf beim Menschen Dickdarmbewegungen von besonderer, eigenmäßiger Regelmäßigkeit hervorruft.

Die Chinontheorie wurde haltlos, als J. J. Abel und L. Rowntree³⁷⁾ der Nachweis gelang, daß nach abführenden Dosen von Phenolphthalein weder im Darminhalt noch in der Darmwand Rotfärbung festzustellen ist.

Ahnliche Verhältnisse liegen bei dem Tetrachlorphenolphthalein vor, das gleichfalls, wenn auch schwächer, abführend wirkt. Während aber nach der Resorption vom Darmkanal aus Phenolphthalein im Harn durch Rotfärbung auf Alkalizusatz nachzuweisen ist — wenn auch sehr schwach —, findet eine Ausscheidung des Tetrachlorderivates durch die Nieren nicht statt. Es wird ausschließlich durch die Galle ausgeschieden. Ein Hund mit kompletter Gallenblasenfistel schied nach subcutaner Injektion von 0,4 g Tetrachlorphenolphthalein diese Verbindung fast vollständig durch die Galle aus, so daß in den Faeces nur minimale Spuren nachweisbar waren. Ferner war bei Hunden mit unterhalb der Einmündung des Gallenganges abgebundenem Duodenum 24 bzw. 36 Std. nach subcutaner Injektion von 0,4—0,5 g Tetrachlorphenolphthalein nichts davon im Darminhalt sowohl als auch in der Darmwand erschienen, während unter den gleichen Bedingungen injiziertes Phenolphthalein einige Stunden nachher sowohl im Darminhalt als auch im Harn vorhanden ist.

Die starke Affinität der erwähnten Verbindungen zu den oberen Abschnitten des Dickdarms ging aus folgenden Versuchen der beiden englischen Forscher hervor: Bei Hunden findet man 18—20 Std. nach subcutaner Injektion von Phenolphthalein oder Tetrachlorphenolphthalein Darminhalt und Darmschleimhaut farblos, aber nach sorgfältiger Entfernung des Inhaltes und Reinigung des ganzen Darmes tritt beim Behandeln desselben mit 5—10%iger Natronlauge tiefe und diffuse Rotfärbung, und zwar nur in dem Schleimhautgewebe des Dickdarmes, scharf an der Bauhinschen Klappe beginnend, und nicht des Dünndarmes auf. Die Reaktion läßt sich auch an Gefrierschnitten verfolgen und bis in die Submucosa hinein beobachten. Nach oraler Applikation von Phenolphthalein oder Tetrachlorphenolphthalein stellten Abel und Rowntree auf der Dickdarmschleimhaut beim Behandeln mit Alkali rotgefärbte abwaschbare Flecken fest. Das Unterhautbindegewebe nimmt also beide Substanzen leicht auf, besonders aus öliger Lösung.

20 ccm einer 2%igen öligen Lösung von Tetrachlorphenolphthalein sind erforderlich, um beim Menschen subcutan eine Abführwirkung hervorzurufen. Nach 16—20 Std. sind an der Injektionsstelle meist nur noch geringe Spuren nachzuweisen. Da nun nach Einnahme von Tetrachlorphenolphthalein per os Abel und Rowntree in der Galle keine Reaktion darauf erhielten, schlossen sie, daß es vom Magendarmkanal aus nicht resorbiert würde, daß es aber nach subcutaner Injektion durch die Gallenpassage eine chemische Veränderung erleide, die es nachher für das Coecum und das Colon resorbierbar mache. Es sei hier die Vermutung ausgesprochen, daß sehr wahrscheinlich der Verteilungsgrad für diese Verschiebung der Resorptionsverhältnisse verantwortlich zu machen ist, und nicht chemische Veränderung. Die Erhaltung der Reaktionsfähigkeit mit Alkali ist zum mindesten eine Stütze für Annahme chemischer Identität, wenn auch an die Möglichkeit der Bildung eines Choleinats bzw. Desoxycholats gedacht werden muß, wie es bei Phenol, Salol, Benzoesäure bekannt ist³⁸⁾. Auch für die Wirksamkeit des Phenolphthaleins ist der Verteilungsgrad von großer Bedeutung, und für therapeutische Zwecke muß es aus

³⁶⁾ Dtsch. med. Wechschr. 1911, Nr. 31.

³⁷⁾ J. J. Abel u. L. G. Rowntree, Journ. Pharmacol. exp. Therapeutics I, 231 [1909].

³⁸⁾ H. Wieland u. H. Sorge, Ztschr. physiol. Chem. 98, 59 [1916].

diesem Grunde in feinst verteilte Form gebracht werden, weil es kristallisiert an Wirksamkeit erheblich verliert³⁹⁾. Nach dem A. P. 1 574 934 (^{39a)}) wird feinst verteiltes amorphes Phenolphthalein über das Natriumsalz durch Fällen mit Essigsäure oder Salzsäure gewonnen.

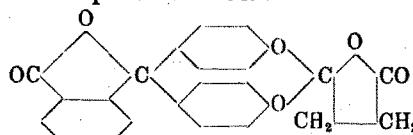
Auch A. Ogata und T. Konodō⁴⁰⁾ kommen durch ihre Untersuchungen über die Darmwirkung des Phenolphthaleins und verwandter Verbindungen zu dem Schluß, daß die Wirksamkeit des Phenolphthaleins als Abführmittel nicht auf die chinoide Form zurückzuführen ist, da sowohl 4-Oxydiphenylphthalid (als Natriumsalz), Benzaurin, Rosolsäure und das Natriumsalz des Phenolphthalons als auch sehr fein im Wasser suspendiertes Dimethylanilinphthalein, wie Phenolphthalein-Natrium, zunächst den Tonus des Darmes (oft krampfhaft) steigern, um dann zu lähmen. Sie halten die Diphenylmethangruppe für wichtig, den Lactonring und das phenolische Hydroxyl für nebенäglich, und erwarten Steigerung der Wirksamkeit bei Ersatz der Methylenwasserstoffe des Diphenylmethans durch einen weiteren Benzolrest. Die Arbeit, die nach Beendigung der nachstehend beschriebenen Versuche nur im Referat zugänglich war⁴¹⁾, trägt den biologischen Verhältnissen durch die ausschließliche Benutzung des isolierten Darmes und die Außerachtlassung einer primären Veränderung der benutzten Stoffe im Verdauungstractus nicht vollkommen Rechnung.

In systematischer Untersuchung bin ich nun der Frage nachgegangen, welche Gruppierung in dem Molekül des Phenolphthaleins für die abführende Wirkung von Bedeutung ist. Die Beantwortung dieser Frage ist naturgemäß für die Synthese von Abführmitteln nach dem Vorbild des Phenolphthaleins von hoher Bedeutung. An neuen synthetischen Präparaten hat auch die Therapie ein Interesse, denn wie bei den Schlafmitteln ist bei den Abführmitteln der Faktor der Gewöhnung zu berücksichtigen.

Bei den nachfolgenden Versuchen bin ich von meinem Mitarbeiter L. Haas in ausgezeichneter Weise unterstützt worden.

I. Bedeutung der Phenolgruppen für die Abführwirkung.

Ob die Phenolgruppen in der Konfiguration des Phenolphthalein-Moleküls — dem phenolischen Hydroxyl im allgemeinen kommt keine Abführwirkung zu — an dem physiologischen Effekt beteiligt sind, muß bei geeignetem Verschluß erkannt werden. Acetyl- und Isovalerylderivate sind als wirksam bekannt („Aperitol“ der Firma Riedel, Berlin), aber hier tritt im alkalischen Darmsaft Regenerierung ein. Der Acylrest soll die Resorption erschweren, hiermit Nierenschädigungen vermeiden, dann aber in protrahierender Wirkung abgespalten werden. Der Zimtsäureester⁴²⁾ ist schwerer spaltbar, daher von geringerer Wirkung. Zur weiteren Klärung dieser Frage verschloß ich die Phenolhydroxyle auch mit den Acylresten von Dicarbonsäuren. Das Succinyl-phenolphthalein:



³⁹⁾ Ullmann, Enzyklopädie d. techn. Chem. 9, 60. Verlag Urban u. Schwarzenberg, 1914.

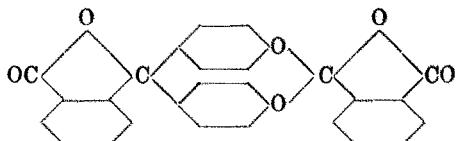
^{39a)} Chem. Ztbl. 1926, I, 3632.

⁴⁰⁾ Journ. pharm. Soc. Japan, Nr. 518, 1—2 [1925].

⁴¹⁾ Chem. Ztbl. 1925, II, 839.

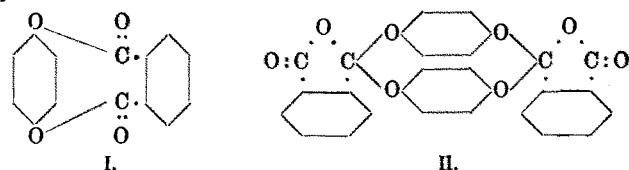
⁴²⁾ D. R. P. 212 892, 216 799, Knoll.

wird bei Zimmertemperatur durch Alkalicarbonat zerstellt, hat also noch eine wenn auch mäßige Abführwirkung. Gegen Alkali selbst in der Wärme weitgehend widerstandsfähig erwies sich das Phthalylphenolphthalein^{42a)}. Aus symmetrischem o-Phthalylchlorid und Phenolphthalein, ohne Anwendung von Lösungsmitteln gewonnenen, ließ sich durch Analyse und Molekulargewichtsbestimmung die Struktur



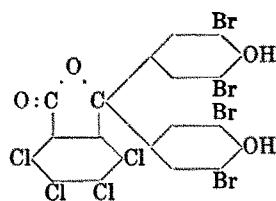
erhärten. Dieser Stoff ist auch in hohen Dosen ohne jede Wirkung, womit bewiesen ist, daß das freie oder im Darm regenerierte Phenolhydroxyl zur Entfaltung der Abführwirkung notwendig ist. Die Prüfung der Hydroxyle durch Verschluß mit dem Phthalylrest habe ich später öfter durchgeführt und durchweg eine Unwirksamkeit der erhaltenen Verbindungen durch die erhöhte Haftfestigkeit des Acyls festgestellt.

Von strukturchemischem Interesse ist eine Verbindung, die hier kurz eingeschaltet werden soll. Bei der Untersuchung des Hydrochinons — angestellt im Zusammenhang mit der Chinontheorie — und dem Verschluß der Hydroxyle durch den Phthalylrest stieß ich auf eine Literaturangabe von Br. Pawlewsky⁴³⁾, wonach aus Hydrochinon und Phthalylchlorid eine Verbindung der Konfiguration (I) entstehen soll. Meine Ansicht, daß hier ein Stoff der doppelten Molekülgroße (II) vorliegt, bestätigte sich bei der Molekulargewichtsbestimmung in Phenol. Es handelt sich um den Bis-phthaliden-hydrochinon-äther.



II. Veränderungen im Kern der Phenolgruppen.

Werden Kernwasserstoffe in den Phenolresten durch Halogen substituiert, so wird die Wirkung geschwächt. Die Wirksamkeit der Halogenderivate erreicht ihr Minimum beim Tetrabromphenol-tetrachlorophthalein,

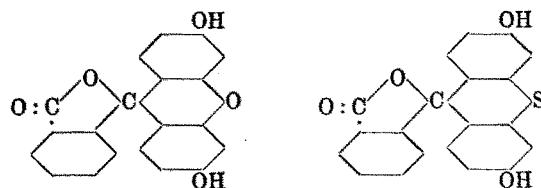


so daß von dieser Substanz 1,0 g per os zur Erzielung eines milden Effektes beim Menschen notwendig ist^{44).} Die Diacetyl-Derivate des Phenoltetrachlorophthaleins und Tetrabromphenol-tetrachlorophthaleins werden selbst nach subcutaner Injektion ohne purgierenden Effekt durch die Galle, nicht durch die Nieren ausgeschieden.

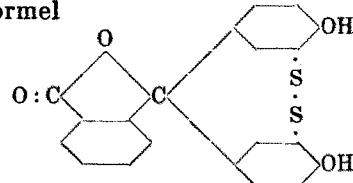
Die halogensubstituierten Phenolphthaleine haben in jüngster Zeit ihrer charakteristischen Ausscheidungsverhältnisse wegen eine andere medizinische Bedeutung erlangt, nämlich zur Prüfung der Leberfunktion. Ein reines Tetrachlorphenolphthalein-Natrium wird unter dem Namen Chole-

gnostyl „L“, reines Tetrabromphenolphthalein-Natrium unter dem Namen Cholegnostyl „R“ von der chemischen Fabrik Gehe & Co., A.-G., Dresden-N., in den Handel gebracht. Auch von E. Merck wird zu dem letzteren Zweck das Tetrabrom- und das Tetrajodederivat geliefert, neuerdings auch die halogensubstituierten Phenoltetrachlorophthaleine als „Tetragnost“^{44a)}.

Verknüpfung der beiden Phenolreste durch Sauerstoff oder Schwefel — bei freiem Hydroxyl —, wie wir sie im Fluorescein und im Thiofluorescein⁴⁵⁾



vorfinden, hat Unwirksamkeit zur Folge. Dosen von 1,0 g dieser beiden Stoffe waren nach den später beschriebenen Versuchen bei der Katze ohne Wirkung. Auch das von mir durch Umsetzung von Schwefelchlorür mit Phenolphthalein erhaltene Produkt, das im wesentlichen der Formel



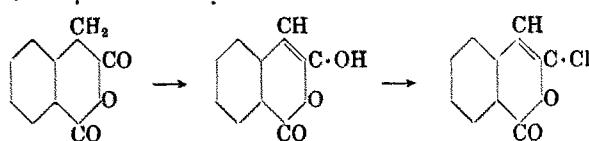
entsprechen dürfte und von dem ich ursprünglich erhöhte Wirksamkeit bei geringerer Toxizität erwartet hatte, löste bei der Katze sogar in Dosen von 2,0 g keinerlei Erscheinungen aus, während bei dem gleichen Tier 1,0 g Phenolphthalein breiige Entleerungen erzeugte. Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß eine Substitution der Kerne der Phenolgruppen und eine gegenseitige Bindung durch Sauerstoff- und Schwefelbrücken nach den bisherigen Erfahrungen die Wirkung abschwächt oder ganz aufhebt. Daß eine Beziehung zwischen einer derartigen Beeinflussung der Benzolkerne und einer hierdurch geänderten Wirkung der Hydroxylgruppen besteht, ist anzunehmen.

III. Die Rolle der Lactonbrücke.

Zahlreiche hochwirksame Naturstoffe sind Lactone, so daß an eine Bedeutung der Lactonbrücke des Phenolphthaleins gedacht werden konnte. Diese wurde daher abgeändert bzw. durch andere Gruppen ersetzt.

a) Phenolhomophthalein.

Um eine Kuppelung des Phenols nach Friedel-Crafts zu bewerkstelligen, wurde zunächst versucht, das Chlorid der Homophthalsäure darzustellen. Bei sämtlichen Versuchen der Chlorierung des nach Anschütz⁴⁶⁾ oder W. Dieckmann⁴⁷⁾ leicht zu gewinnenden Homophthsäureanhydrids bildete sich jedoch ein einfaches chloriertes Derivat, das sich als bisher unbekannter Abkömmling der Enolform des Ausgangsmaterials, als β -Chlorisocumarin erwies:



Alkali bewirkt Spaltung, wobei vorübergehend die gelbe Farbe des Enolates auftritt. Besseren Erfolg erzielte die

^{44a)} Apoth.-Ztg. 41, 249 [1926]; Chem. Ztbl. 1926, I, 3611.

⁴⁵⁾ R. Meyer u. S. Szanecki, B. 33, 2581 [1900].

⁴⁶⁾ LIEBIGS Annalen 226, 1 [1884].

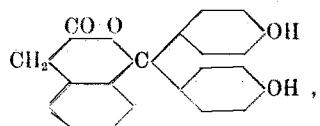
⁴⁷⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. 47, 1432 [1914].

^{42a)} Diss. Bartenstein, Jena 1923.

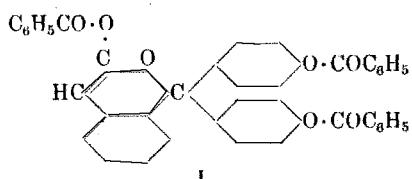
⁴³⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. 28, 108 u. 2360 [1895].

⁴⁴⁾ J. J. Abel and L. G. Rowntree, I. c.

Kondensation des Anhydrids mit Phenol bei Gegenwart von Chlorzink. Hier entsteht das gesuchte Phenolhomophthalein

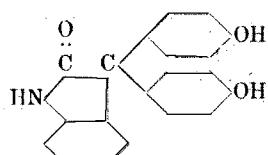


dessen chemische Eigenschaften im experimentellen Teil genauer beschrieben sind. In einem Versuch an der Katze erwies sich der neue Stoff als äußerst wirksam, und zwar erzeugte er in einer Dosis von 0,05 g eine kolikartige Entleerung, 0,025 g genügten zur milden Abführwirkung. Die Wirkung ist hier deshalb theoretisch interessant, weil bei diesem Stoff die chinoide Umlagerung unmöglich, daher die Chinontheorie ausgeschlossen ist. Diese, von allen untersuchten Stoffen bei dem Versuchstier kräftigste Wirkung ist geringer bei dem acetylierten Produkt. Benzoyliertes Phenolhomophthalein (I) ist wegen schwerer Spaltbarkeit unwirksam.



b) Phenolisatin.

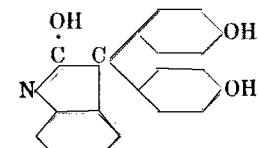
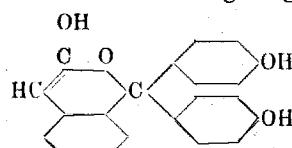
Das leicht zugängliche Phenolisatin⁴⁸⁾ bietet ein weiteres Beispiel für die Ausschaltung des Lactonringes:



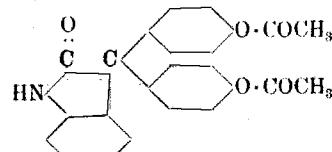
Auch dieser Stoff zeigte sich als sehr wirksam. Hier wie bei dem Phenolhomophthalein könnte durch Enoltau-

⁴⁸⁾ A. v. Baeyer u. M. J. Lazarus, Ber. Dtsch. chem. Ges. 18, 2641 [1885]. C. Liebermann u. N. Danaila, ebenda 40, 3592 [1907].

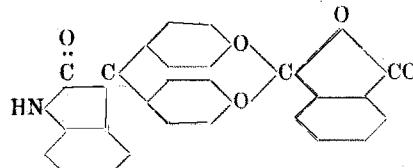
tomerie eine Vermehrung der Hydroxylgruppen und damit stärkere Wirkung eingetreten sein:



Das Acetylderivat wirkt milder. Meine Versuche, aus dem verhältnismäßig leicht zugänglichen Phenolisatin das von A. v. Baeyer und M. J. Lazarus beschriebene Monoacetylderivat (Schmelzp. 185°) zu erhalten, führten bei geeigneter Arbeitsweise zu dem Diacetylprodukt (Schmelzp. 242°):



Verschluß der Phenolhydroxyle im Phenolisatin durch den Phthalsäurerest ergab das schwer spaltbare Phthalyl-bis-(4-oxy-phenyl)-isatin,



welches sich auch im Tierversuch als unwirksam erwies.

Nach Abschluß der Versuche mit diesen Stoffen wurde ich mit einem unter dem Namen „Isacen“ schon vorher in den Handel gebrachten Präparat bekannt. Es stellt das Diacetylderivat des Diphenolisatins dar, gewonnen durch Acetylierung unter milden Bedingungen⁴⁹⁾. Die klinischen Beobachtungen ergänzen und bestätigen meine Versuche auf das beste.

(Fortsetzung im nächsten Heft.) [A. 310.]

⁴⁹⁾ D. R. P. 406 210 der Firma Hoffmann-La Roche u. Co., Basel, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 263, 231 [1925]; vgl. auch Schweiz. Pat. 108 872.

Entwässerungsversuche an Metallsalzhydraten.

Von M. A. RAKUSIN und D. A. BRODSKI, Moskau.

4. Mitteilung.

Die heißen Entwässerungsmethoden.

(Eingeg. 22. Okt. 1926.)

1. Einleitung.

Im früheren haben wir vier kalte Entwässerungsmethoden besprochen und uns davon überzeugt, daß man in mehreren Fällen, und zwar mit nicht allzu großem Zeitaufwand selbst zur vollständigen Entwässerung kommen kann, also zu Resultaten, die man in der Regel durch das mit bedeutendem Brennstoffaufwand usw. verbundene Calcineren zu erreichen gewöhnt ist. Es lag nun der Gedanke nahe, daß in entsprechenden Fällen, z. B. bei den für die chemische Industrie so wichtigen Produkten wie Soda und Glaubersalz, auch der Wärmearaufwand auf ein Minimum leicht zu reduzieren sei. In den unten zu beschreibenden Versuchen werden wir uns deshalb mit Temperaturen nicht über 100° und sogar niedrigeren begnügen. Dieses findet auch darin seine Begründung, daß die Entwässerung der Metallsalzhydrate bei höheren Temperaturen von mehreren Forschern sowohl wissenschaftlich als technisch untersucht worden ist. Auf die diesbezüglichen Arbeiten

von Hoffmann und Wanjukow¹⁾ sowie Bach²⁾ haben wir bereits hingewiesen. Schließlich sei bemerkt, daß der uns unter anderem interessierende Borax in seinem Verhalten gegen die heißen Entwässerungsmethoden vor kurzem von Rakusin und Nesmeyanow³⁾ untersucht worden ist.

2. Erwärmung im Wasserschrank.

A. Borax. Die Entwässerung des Borax im Wasserschrank (98%) geht ziemlich rasch vorstatten, und zwar, wie das zu erwarten war, bis zur Bildung des Pentahydrats, was bei Anwendung unbeschädigter Kristalle in weniger als 1 Stunde geschieht, denn bereits nach 1 Stunde beginnt sogar die Zersetzung des Pentahydrats: es entweichen nämlich 24,41% Wasser statt der theoretischen 23,55%, worauf unter diesen Bedingungen bald konstantes Gewicht eintritt. Die mit der Einwagung

¹⁾ Ztschr. angew. Chem. 40, 112 [1927]. ²⁾ Ebenda 113.