

12

84/a

83.

ОБЪ ОТНОШЕНІИ ЖИВОТНАГО ОРГАНИЗМА

къ нѣкоторымъ

АРОМАТИЧЕСКИМЪ ОКСИКЕТОНАМЪ.

Изъ лабораторіи проф. М. В. Нейцкаго въ Императорскомъ Институтѣ
экспериментальной медицины.

ДИССЕРТАЦІЯ НА СТЕПЕНЬ

ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

врача

А. Я. Корольчука.

ОПОНЕНТЫ:

Доц. Д-ръ мед. Ф. Крюгеръ. — Проф. В. А. Аванасьевъ. — Проф. С. М. Васильевъ.

ЮРЬЕВЪ.

Типографія Шнакенбургъ.

1894.



Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго Факультета Император-
скаго Юрьевскаго Университета.

Юрьевъ, 11 Мая 1894.

№ 300.

Деканъ: С. Васильевъ.

Д) 123364

І

Введение.

Фармакологія стане только тогда раціональною прикладною наукою, когда будуть найдены ея біохимическія основанія. Дѣйствіе различныхъ органическихъ соединений, напр. алкалоидовъ, глюкозидовъ и другихъ сложныхъ химическихъ тѣлъ останется для насъ до тѣхъ поръ загадочнымъ, пока мы не изучимъ вліянія всѣхъ простыхъ радикаловъ, входящихъ въ составъ всѣхъ фармакологически изученныхъ тѣлъ, при различныхъ замѣщеніяхъ и различной структурѣ. Кроме того, мы должны еще знать, какъ измѣняются эти радикалы въ организмѣ, чтобы быть въ состояніи судить, какіе химическіе процессы дѣйствительно происходятъ въ послѣднемъ при введеніи внутрь различныхъ фармакологическихъ препаратовъ; фізіологическое дѣйствіе какого либо тѣла должно состоять въ какой-нибудь связи съ различными химическими процессами, имъ вызванными. Превращенія различныхъ органическихъ радикаловъ и ихъ отношенія къ организму становятся болѣе или менѣе доступными для изученія, когда эти радикалы вводятся въ бензольное ядро: продукты превращенія этихъ тѣлъ появляются тогда въ

мочѣ благодаря стойкости бензольнаго ядра. Работа, представляемая мною, есть одна изъ многихъ предпринятыхъ для этой цѣли въ лабораторіи профессора М. В. Ненцкаго. Мнѣ было предложено профессоромъ М. В. Ненцкимъ изучить отношеніе животнаго организма къ ароматическимъ оксикетонамъ. Кетонная группа находится въ гиннонѣ $C_6H_5COCH_3$; она является въ продуктахъ обмена веществъ при сахарномъ мочеизнуреніи (ацетонъ, ацетоуксусная кислота); она входитъ въ составъ многихъ углеводовъ; ея присутствіе предполагается также во многихъ алкалоидахъ и въ другихъ продуктахъ обмена веществъ растительнаго организма. Токсическое дѣйствіе различныхъ феноловъ стоитъ безъ сомнѣнія въ связи съ ихъ гидроксилами. Очевиденъ поэтому тотъ научный интересъ, который приобретаютъ ароматическіе оксикетоны при изслѣдованіи ихъ отношенія къ животному организму. Ароматическіе кетоны безъ гидроксильныхъ группъ выделяются изъ организма въ видѣ ароматическихъ кислотъ, наприм. $C_6H_5COCH_3$ переходитъ въ C_6H_5COOH , какъ это нашелъ проф. Ненцкій¹⁾. Ароматическія кислоты выделяются въ соединеніи съ гликоколомъ, напр. бензойная кислота. Фенолы выделяются въ видѣ азиростерноислыхъ и гликуроновыхъ соединеній; а оксиароматическія кислоты выделяются въ соединеніи съ гликоколомъ, не смотря на присутствіе фенольныхъ гидроксильныхъ группъ въ бензольномъ ядрѣ, напр. салициловая кислота. Спрашивается, какъ выделяются ароматическіе оксикетоны. аналогично ли ароматическимъ окси-

1) M. W. Nencki. Die oxydation. von Acetophenon im Thierkörper. Journal f. pract. Chemie 18, 222.

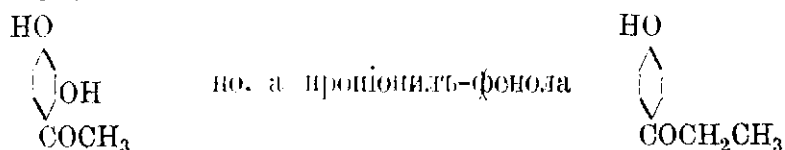
кислотамъ, такъ какъ простые ароматическіе кетонны превращаются въ ароматическія кислоты, или аналогично феноламъ? Препятствуютъ ли фенольные гидроксилы окисленію кетонной боковой цѣпи или нѣтъ? Гидроксилы, какъ мы говорили, придаютъ ароматическому ядру токсическія свойства; карбоксилы, какъ найдено проф. М. В. Ненцкимъ¹⁾, ослабляютъ токсическое дѣйствіе гидроксильныхъ. Кетонная группа въ ацетофенонѣ придаетъ послѣднему гипнотическія свойства. Спрашивается, ароматическіе окикетоны будутъ ли дѣйствовать подобно гипнону или подобно феноламъ или при взаимодействіи этихъ группъ видоизмѣняется производимый ими эффектъ въ одну или другую сторону?

Въ литературѣ я нашелъ указанія насчетъ 2-хъ ароматическихъ окикетонныхъ. Ст. Костанецкій²⁾ изслѣдовалъ мочу кролика послѣ кормленія послѣдняго эвксантономъ и установилъ, что эвксантонъ выдѣляется изъ организма въ неизмѣненномъ видѣ, сочетаясь съ гликуроновой кислотой въ видѣ эвксантиновой кислоты, (магнезіальная соль которой составляетъ известную краску *Jaune Indien* и добывается изъ мочи животныхъ). Эвксантонъ есть диокси-фениленъ-кетонъ-оксидъ $C_6H_3(OH) <CO> C_6H_3(OH)$. Кетонная группа здѣсь такого рода, что она не можетъ дальше окисляться, организму остается только одинъ способъ

1) Архивъ биологическихъ наукъ т. I, стр. 60. М. В. Ненцкій и Г. Бутли: о вліяніи карбоксильной группы на токсическое дѣйствіе ароматическихъ соединений.

2) St. v. Kostanecki: Ueber die Bildung von Euxanthinsäure aus dem Euxsanthon mit Hilfe des thierischen Organismus. Berichte der deutschen Chemisch. Gesellschaft. Jahrg. XIX, Heft 16, 607, 1886.

связывания, а именно при помощи фенольных гидроксильных съ гликуроновой кислотой и H_2SO_4 . Другой оксикетонъ, болѣе подходящий для нашей цѣли, а именно галлацетофенонъ, полученный синтетически проф. М. В. Ненцкимъ, былъ изслѣдованъ докторомъ Л. Рековскимъ въ лабораторіи проф. М. В. Ненцкаго въ Бернѣ¹⁾. Формула галлацетофенона $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_2(\text{HO})_3$. Оказалось, что онъ выдѣляется въ видѣ эфиросъернокислыхъ и гликуроновыхъ соединений, причѣмъ его кетонная группа остается нетронутой. На животныхъ, какъ на кроликовъ, такъ и на собакъ галлацетофенонъ не оказывалъ никакого дѣйствія. Работа, представляемая мною, отвѣчаетъ на выше-поставленные вопросы по отношенію еще къ 2-мъ ароматическимъ оксикетонамъ, а именно по отношенію къ резацетофенону и пропіониль-фенолу, также полученнымъ синтетически проф. М. В. Ненцкимъ²⁾. Формула резацетофенона



Первый оксикетонъ имѣетъ меньше гидроксильныхъ, чѣмъ галлацетофенонъ, второй еще меньше; при томъ кетонная боковая цѣнь послѣдняя болѣе богата углеродомъ, что увеличиваетъ шансы на окисленіе

1) Das Gallacetophenon, als Ersatz des Pyrogallols von Dr. L. v. Rekowski, „Therapeutische Monatshefte“ 1891 September. Gallacetophenon Nencki u. Sieber, J. pr. (2), 23, 147, 538, посл. цит. по Бейлштейну.

2) Ueber einige Oxyketone aus Fettsäuren und Phenolen von A. Goldzweig und A. Kaiser. Resacetophenon Nencki u. Sieber J. pr. [2], 23, 147, послѣднее цит. по Бейлштейну.

кетонной группы. Эти оба оксикетона мало растворимы в холодной воде, гораздо легче в горячей и в щелочах; хорошо растворяются в эфире и спирте, гораздо труднее в глицерине и в маслах. Резацетофенон плавится при 142° С. пропониаль-феноль при 148° С. Съ полухлористым железомъ даетъ резацетофенонъ вишневокрасное окрашивание, а пропониаль-феноль при весьма маломъ количествѣ реактива — окрашивание аметистаго цвѣта, при большемъ же количествѣ — нехарактерное желтое окрашивание. Аммиачный растворъ серебра не восстанавливается ими. Съ этими тѣлами я производилъ опыты по слѣдующему плану.

Чтобы опредѣлить, въ какомъ видѣ они выделяются изъ организма, ими кормили собакъ и кроликовъ; для собакъ готовились пилули изъ мяса, для кроликовъ — bolі при помощи глицерина. Собаки получали опредѣленное количество мяса и хлѣба въ день (по 1 — $1\frac{1}{2}$ ф.); кроликовъ кормили морковью и капустой. Животныя помѣщались въ клеткахъ, приспособленныхъ для собиранія мочи. Опредѣлялось суточное количество мочи, удѣльный вѣсъ и реакція; затѣмъ изслѣдовалась моча на бѣлокъ, на редуцирующія и на вращающія плоскость поляризаціи вещества и на оксикетоны. Въ 2-хъ отдѣльныхъ порціяхъ опредѣлялось количество H_2SO_4 : въ одной количество всей H_2SO_4 , въ другой количество связанной сѣрной кислотой. Всѣ эти опредѣленія должны были показать, выделяются ли введенныя внутрь оксикетоны въ видѣ эфиросѣрнокислыхъ и гликуроновыхъ соединений. — Вся оставшаяся послѣ вышеназванныхъ

опредѣленій моча обрабатывалась систематически для полученія, по мѣрѣ возможности, въ чистомъ кристаллическомъ видѣ, какъ тѣхъ соединений, въ видѣ которыхъ введенныя внутрь тѣла выдѣляются изъ организма, такъ и самихъ этихъ тѣлъ или ихъ дериватовъ. Методовъ, установленныхъ для полученія изъ мочи вышеупомянутыхъ соединений въ кристаллическомъ видѣ, не было: пришлось систематически выработать новые способы, что составляло главную трудность этой работы и что отняло массу времени. Добытыя изъ мочи вещества сжигались для опредѣленія элементарнаго состава: опредѣлялась ихъ точка плавленія и изучались ихъ реакціи для установленія ихъ отношеній ко введеннымъ внутрь оксикетонамъ.

Наблюдалось между прочимъ также дѣйствіе этихъ оксикетоновъ на состояніе животныхъ: ядовиты ли они или нѣтъ и вызываютъ ли они какія либо явленія.

II.

Опыты съ резацетофенономъ.

Такъ какъ резацетофенонъ не заготавливается на фабрикахъ, то мнѣ самому его пришлось готовить по методу проф. М. В. Ненцкаго. 100 гр. резорцина, 150 гр. уксусной кислоты (*acidi acetici glacialis*) и 150—200 гр. хлористаго цинка смѣшивались въ сухой колбѣ и подвергались дѣйствію высокой температуры въ 150° C до тѣхъ поръ, пока эта смѣсь съ

холодной водой не превращалась въ кристаллическую кашицу. Кристаллическая масса отмывалась отъ избытка взятыхъ для реакціи веществъ и очищалась многократной кристаллизацией изъ H_2O при помощи небольшого количества спирта. Со 100 гр. резорцина получалось 35—40 гр. чистаго резацетофенона. Чистота полученнаго препарата контролировалась реакціями и опредѣленіемъ точки плавленія, которая во всѣхъ препаратахъ была между 141° — $142^{\circ}C$. Для того, чтобы возможно было установить, какія измѣненія вызоветъ въ мочѣ собаки кормленіе резацетофенономъ, была изслѣдована моча взятой для опытовъ собаки до и послѣ, и во время кормленія. Вѣсъ собаки былъ 1 п. 31 ф. До кормленія резацетофенономъ были сдѣланы 2 опредѣленія всей H_2SO_4 и связанной въ мочѣ этой собаки. Реакція этой мочи была то слабокислая, то нейтральная; окиси мѣди она не восстанавливала и содержала ничтожные слѣды бѣлка. Вслѣдствіе непривычки къ клѣткѣ собака задерживала часть мочи въ пузырь. — Затѣмъ собака получала въ продолженіе 5 дней по 2—4 гр. резацетофенона. Во время приѣма вещества были сдѣланы четыре опредѣленія H_2SO_4 . 5-е было сдѣлано черезъ пять дней, когда моча еще давала реакцію резацетофенона въ слабой степени, а еще два опредѣленія были сдѣланы черезъ 5 недѣль, когда собаку перестали кормить веществомъ и моча не показывала никакой реакціи на резацетофенонъ. Реакція мочи была во все время то слабо кислая, то нейтральная. Окись мѣди она восстанавливала только послѣ 4-го дня кормленія резаци-

тофенономъ; слѣды бѣлковъ скоро исчезли, но слѣды муцина первое время обнаруживались. Числа, полученные при опредѣленіи всей H_2SO_4 въ 100 к. с. мочи и при опредѣленіи по способу Залковского связанной H^2SO^4 въ 50 к. с., я сопоставлю для наглядности въ видѣ слѣдующей таблицы:

Время.	Кормлен.	Количество часовъ.	Количество мочи.	Удельный вѣсъ.	В. $BasO_4$ вс. HS_2O_4	По Залковскому вс. $BasO_4$	А. Сульфатн. H_2SO_4	В. Связанная H_2SO_4	А : В.
15/X	—	52	1160	1012	0,1482	0,0228	0,5000	0,2227	2,25 : 1,00
16/X	2 гр.	24	520	" 13	0,1598	0,0209	0,2571	0,0914	2,82 : 1,00
18/X	4 "	2×24	440	" 16	0,2420	0,0537	0,2491	0,1988	1,25 : 1,00
19/X	2 "	24	2580	" 16,5	0,2147	0,0531	1,2425	1,1546	1,06 : 1,00
20/X	4 "	"	2335	" 10	0,1203	0,0435	0,3169	0,8544	1,00 : 2,61
21/X	—	"	2810	" 09	0,1072	0,0435	0,2387	1,0283	1,00 : 4,31
26/X	—	"	2550	" 07	0,0916	0,0138	0,5791	0,4033	1,44 : 1,00
4/XII	—	"	886	" 36,5	0,5532	0,0399	1,9641	0,2974	5,93 : 1,00
5/XII	—	"	925	" 27	0,4658	0,0318	1,5618	0,2474	6,23 : 1,00

Разсматривая эти данныя, мы видимъ, что подъ вліяніемъ резацетофенона обычныя отношенія сульфатной и связанной H_2SO_4 переменяются въ обратныя. Последнія изслѣдованія нормальной мочи я сдѣлалъ въ виду того, что числа, полученные за 15./X. и 16./X., для отношеній сульфатной H_2SO_4 къ связанной были слишкомъ малы для нормальной мочи (2,25; 2,82). Эта малая величина сульфатной H_2SO_4 за это время стоитъ очевидно въ связи съ тѣмъ, что собака задерживала мочу въ пузырь отъ 13./X. до 18./X. вслѣдствіе непривычки къ клѣткѣ. Если почки отдѣляютъ мало мочи, то тогда мочи мало, но удельный вѣсъ ея высокій; количество всейсуточной H_2SO_4 мало измѣнится; но если полу-

чается мало мочи вследствие задерживанія большей ея части въ пузырь. тогда она вовсе не будетъ концентрированнѣе обыкновенной, скорѣе наоборотъ (вслѣдствіе диффузіи солей) и мы должны при этомъ получить контрастъ между малымъ удѣльнымъ вѣсомъ мочи и ея незначительнымъ суточнымъ количествомъ. Суточное количество солей мочи, слѣдовательно и H_2SO_4 , должно быть чрезвычайно мало: но за то оно должно сильно увеличиваться тотчасъ по устраненіи препятствія для опорожненія пузыря. Все это мы наблюдаемъ у нашей собаки за 15./X. до 18./X.: она выдѣляетъ въ продолженіе 5 сутокъ отъ 13./X. до 18./X. всего 1.5191 гр. H_2SO_4 , а въ слѣдующія шестыя сутки 2.3971 гр.. 18./X. количество мочи 440 к. с., уд. в. 1016, а 19./X. же количество мочи уже 2580, а уд. в. всетаки 1016,5. 16./X., когда мочи было всего 520 к. с., уд. в. былъ 1013. Но даже при этихъ условіяхъ, невыгодныхъ для иллюстраціи вліянія резациетофенона на отношеніе сульфатной и связанной H_2SO_4 это вліяніе сказалось всетаки весьма замѣтно: послѣ пріема всего 2 гр. тотчасъ же это отношеніе уменьшилось болѣе чѣмъ въ два раза. Если же мы будемъ разсматривать только періодъ, начиная съ 19./X., когда выпусканіе мочи было вполне нормально, что будетъ правильнѣе, и сравнимъ отношенія сульфатной и связанной H_2SO_4 21./X. и 5./XII., то мы увидимъ, что резациетофенонъ увеличиваетъ количество связанной H_2SO_4 на счетъ сульфатной болѣе чѣмъ въ 24 раза.

Чтобы убѣдиться, не выдѣляется ли резациетофенонъ также въ видѣ соединений гликуроновой кислоты,

были сдѣланы также изслѣдованія и на присутствіе гликуроновой кислоты. Въ первое время, когда собака мало еще получала резациетофенона, моча не возстановляла окиси мѣди; но при увеличеніи приѣма Троммеровская проба показывала присутствіе гликуроновой кислоты въ слабой степени, но рѣзко послѣ предварительнаго кипяченія съ соляной кислотой. Возстановляющая моча была изслѣдована также въ поляризаціонномъ аппаратѣ и оказалось, что она вращаетъ плоскость поляризаціи влѣво. Привожу одно опредѣленіе ея угла вращенія.

Послѣ приѣма собакой 44 гр. резациетофенона въ продолженіе 10-ти дней моча, (уд. в. 1046) обезцвѣченная животнымъ углемъ, была изслѣдована въ поляризаціонномъ аппаратѣ и уголъ ея вращенія оказался равнымъ $-1^{\circ} 46'$.

И такъ, послѣ приѣма резациетофенона увеличивается выдѣленіе эиросѣрноокислыхъ соединений и появляются гликуроновыя, которыхъ въ нормальной мочѣ почти не бываетъ.

Для выдѣленія какъ только что упомянутыхъ соединений, такъ и самого резациетофенона или его деривата изъ мочи послѣдняя была подвергнута слѣдующей систематической обработкѣ. Вся моча выпаривалась до суха и извлекалась горячимъ абсолютнымъ алкоголемъ; это извлеченіе повторялось до тѣхъ поръ, пока остатокъ началъ давать слабую реакцію на резациетофенонъ съ полухлористымъ желѣзомъ. Горячая алкогольная вытяжка быстро фильтровалась; остатокъ выбрасывался (при извлеченіи его эиромъ въ послѣдній

ничего не переходило). Одна часть алкогольной вытяжки была выпарена до суха и извлекалась эфиромъ какъ непосредственно, такъ и послѣ подкисленія на холоду соляной кислотой; но въ эфиръ ничего не переходило. Послѣ кипяченія съ соляной кислотой эфирная вытяжка по удаленіи эфира оставляла кристаллическій остатокъ, дающій реакцію резациетофенона. Последняя обработка была повторена въ большихъ размѣрахъ съ небольшимъ измѣненіемъ: во 2-ой разъ была взята не алкогольная вытяжка, а добытая изъ нея посредствомъ свинцоваго сахара смѣсь кислотъ, между которыми находились искомыя нами вещества. Полученный изъ эфирной вытяжки кристаллическій осадокъ очищался посредствомъ многократной кристаллизаціи изъ горячей H_2O и былъ высушенъ сначала на воздухѣ, затѣмъ въ эксикаторѣ надъ H_2SO_4 , при чемъ вѣсъ его не измѣнился. И по реакціямъ, и по точкѣ плавленія ($143^{\circ} C.$) былъ этотъ препаратъ тождественъ съ резациетофенономъ; элементарный анализъ подтвердилъ это.

1-й анализъ: 0,1327 гр. вещества при сожженіи съ CuO дало 0,3081 гр. CO_2 и 0,0659 H_2O = 63,31 % C и 5,51 % H.

2-ой анализъ: 0,2228 гр. вещества дало 0,5182 CO_2 и 0,1026 H_2O = 63,43 % C и 5,00 % H.

Средній выводъ изъ данныхъ обоихъ анализовъ даетъ для этого вещества 63,37 % C и 5,16 % H, а теорія требуетъ для резациетофенона 63,16 % C и 5,26 % H.

Такимъ образомъ мы получили обратно изъ организма резациетофеновъ безъ всякаго измѣненія.

Другая часть алкогольной вытяжки послѣ отгонки алкоголя была растворена въ H_2O и осаждена основнымъ уксуснокислымъ свинцомъ. Осадокъ былъ промытъ до чиста до тѣхъ поръ, пока промывныя воды не показывали уже реакціи резациетофенона. Промывныя воды были собраны и выпарены до небольшого объема и были присоединены къ фильтрату. По удаленіи сѣроводородомъ свинца изъ фильтрата и послѣ выпариванія послѣдняго до небольшого объема, оказалось, что фильтратъ несмотря на концентрацію давалъ только слабую реакцію на резациетофенонъ и поэтому онъ былъ оставленъ безъ дальнѣйшей обработки. Свинцовый осадокъ былъ снятъ съ фильтра, размѣшанъ съ H_2O и разложенъ сѣроводородомъ. Полученная такимъ образомъ смѣсь кислотъ была выпарена до небольшого объема и обрабатывалась отчасти посредствомъ CuSO_4 , отчасти посредствомъ CuCO_3 при кипяченіи. При послѣднемъ способѣ обработки удалось получить въ небольшомъ количествѣ кристаллы мѣдной соли, которые давали реакцію резациетофенона, будучи промыты до исчезновенія реакціи въ промывной водѣ; но ихъ нельзя было добыть въ достаточномъ для анализа количествѣ вслѣдствіе сильнаго осмоленія.

Послѣ долгихъ поисковъ удалось, наконецъ, выработать простой способъ добыванія эфирныхъ соединений резациетофенона въ кристаллическомъ видѣ въ сравнительно большомъ количествѣ.

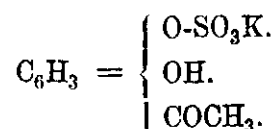
Свѣжая моча послѣ прибавленія къ ней K_2CO_3 до слабо-щелочной почти нейтральной реакціи выпаривается на водяной банѣ и извлекается горячимъ абсолютнымъ

алкоголемъ. Изъ алкогольной вытяжки выпадаетъ, какъ оказалось, калийная соль искомымъ нами резацетофенонъ-эаиростѣрной кислоты и резацетофенонъ - гликуроновой.

Эта смѣсь калийныхъ солей промывалась абсолютнымъ алкоголемъ, высушивалась на пропускной бумагѣ и собиралась до тѣхъ поръ, пока не получилось большее количество этой соли послѣ приѣма собаками 50—100 гр. резацетофенона.

Полученная смѣсь калийныхъ солей растворяется въ возможно-меньшемъ количествѣ горячей H_2O и фильтруется: изъ фильтрата при остываніи выдѣляется въ видѣ бѣлыхъ иголокъ калийная соль резацетофенонъ-эаиростѣрной кислоты; осадокъ собирается на фильтръ, промывается немного и выжимается между листами пропускной бумаги. Послѣ двухкратной кристаллизаціи получается эта соль въ химически чистомъ видѣ.

Эта соль, высушенная на воздухѣ, имѣетъ слѣдующій составъ:



и не содержитъ кристаллизаціонной воды: она не теряетъ нисколько въ вѣсѣ ни надъ H_2SO_4 , ни при $100^\circ C$.

Анализы дали слѣдующія числа: 0,2390 гр. вещества дало 0,0763 гр. $K_2SO_4 = 14,32\%$ К.

0,3662 гр. вещества было прокипячено короткое время съ соляной кислотой, затѣмъ было опредѣлено количество H_2SO_4 въ растворѣ. Вѣсѣ $BaSO_4$ былъ най-

денъ равнымъ 0,3165 гр.; слѣдовательно $\text{SO}_3 = 29,66\%$ взятаго вещества.

Фильтратъ отъ BaSO_4 былъ выпаренъ до суха и извлеченъ абсолютнымъ алкоголемъ. Изъ алкогольной вытяжки, по удаленіи алкоголя, былъ полученъ кристаллическій осадокъ, который послѣ многократной кристаллизаціи изъ небольшого количества горячей H_2O оказался резациетофенономъ, какъ по реакціямъ, такъ и по точкѣ плавленія (142°C.). По требованіямъ вышеприведенной формулы $\text{K} = 14,42\%$, $\text{SO}_3 = 29,62\%$; а найдено: $\text{K} = 14,32\%$, $\text{SO}_3 = 29,66\%$; при томъ отъ этой калийной соли былъ отщепленъ резациетофенонъ. Все это подтверждаетъ вѣрность принятой нами структурной формулы для этой калийной соли.

Маточный разсолъ послѣ выдѣленія эфиросѣрно-кисло-калиевой соли былъ выпаренъ на водяной банѣ, но никакихъ кристалловъ при этомъ больше не получалось. Полученный бурый, тягучій сиропъ мы подкислили слабой соляной кислотой до ясно-кислой реакціи и извлекали алкоголемъ. Въ алкоголь мало перешло изъ сиропа и при отгонкѣ алкоголя было получено лишь немного кристалловъ. Сиропообразный остатокъ и алкогольная вытяжка были теперь растворены въ возможно маломъ количествѣ H_2O . Растворъ былъ обработанъ углекислой мѣдью въ избыткѣ, осторожно нагрѣтъ на водяной банѣ и немедленно профильтрованъ. Изъ фильтрата по остываніи выдѣлились въ большомъ количествѣ блѣдно-зеленыя кристаллическія иголки, которыя были собраны на фильтръ, выжаты между листами пропускной бумаги и два раза перекристаллизованы

изъ H_2O . Высушенная на воздухъ соль содержала кристаллизационную H_2O , которую эта соль теряетъ при долгомъ пребываніи въ эксикаторѣ надъ H_2SO_4 . Въ двухъ опредѣленіяхъ потеря этой воды равнялась 16,9%. Высушенная до постоянного вѣса мѣдная соль дала при сжигеніи слѣдующія числа:

0,3903 гр. вещества дало 0,6276 гр. CO_2
и 0,1452 гр. H_2O = 43,85% С и 4,13% Н.

0,1622 гр. вещества дало 0,0308 гр. CuO = 15,15% Cu.

Эти числа приблизительно соответствуютъ формулѣ мѣдной соли резациетофеновъ-гликуроновой кислоты $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_9\text{Cu}$, которая требуетъ С-43,18%, Н-3,59%, Cu-16,1%; потеря воды при сушеніи препарата соответствуетъ приблизительно 4 H_2O по формулѣ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_9\text{Cu} + 4 \text{H}_2\text{O}$; послѣдняя требуетъ 15,6% H_2O . —

Очевидно эта мѣдная соль была не вполне чиста и мѣшавшую небольшую примѣсь было невозможно удалить посредствомъ многократной кристаллизаціи: эта мѣдная соль была перекристаллизована 3 раза изъ H_2O .

Но полученные числа стоятъ такъ близко къ формулѣ резациетофеновъ-гликуроновокислой мѣди, что никакого сомнѣнія не было, что дѣйствительно мы имѣли передъ собой мѣдную соль резациетофеновъ-гликуроновой кислоты.

Остатокъ этой мѣдной соли былъ разложенъ сѣроводородомъ, но къ сожалѣнію полученной кислоты было мало для элементарнаго анализа.

Мы только могли констатировать, что эта кислота, какъ таковая, щелочнаго раствора мѣдной соли не воз-

становляетъ, но очень легко это дѣлаетъ послѣ предварительнаго нагреванія съ соляной кислотой.

Въ чистомъ видѣ резациетофенонъ-гликуроновая кислота была получена слѣдующимъ образомъ: выпавшая изъ алкогольной вытяжки мочи калийная соль была промыта алкоголемъ, высушена на воздухѣ, затѣмъ растворена въ H_2O и обработана соляной кислотой въ избыткѣ на холоду. При охлажденіи до $0^\circ C$ выкристаллизовывается резациетофенонъ-гликуроновая кислота въ видѣ бѣлыхъ тонкихъ иголокъ. Полученные кристаллы были еще разъ перекристаллизованы изъ H_2O и наконецъ изъ алкоголя. Эта соль, высушенная въ эксикаторѣ надъ H_2SO_4 до постояннаго вѣса, дала при сжигеніи слѣдующія числа: 0,2886 гр. вещества дало 0,5147 гр. CO_2 и 0,1361 гр. $H_2O = 48,63\% C$ и $5,23\% H$. Формула $C_{14}H_{16}O_9 + H_2O$ требуетъ $48,55\% C$ и $5,20\% H$. Эту резациетофенонъ-гликуроновую кислоту, содержащую кристаллизационную воду, нельзя было сушить при $100^\circ C$.

Кромѣ собакъ я кормилъ еще кроликовъ резациетофенономъ. Для опредѣленія тѣхъ измѣненій, которыя произойдутъ въ составѣ кроличьей мочи послѣ кормленія резациетофенономъ, былъ взятъ кроликъ вѣсомъ въ 1510 гр. Нормально моча этого кролика содержала мало азироксидныхъ соединений, какъ видно изъ слѣдующаго опредѣленія. 15./XII. 93 г. суточное количество мочи 385 к. с.; уд. в. 1011; реакція щелочная; бѣлка нѣтъ; окиси мѣди моча не восстанавливаетъ. Вѣсъ $BaSO_4$ при опредѣленіи всей $H_2SO_4 = 0,2916$ гр., по Зальковскому $= 0,0107$ гр. Следовательно, суточ-

ное количество сульфатной $\text{H}_2\text{SO}_4 = 0.4722$ гр., связанной $= 0.0347$ гр., а ихъ отношеніе $= 12.62:1$. Моча же этого самого кролика послѣ приѣма 4 гр. резациетофенона (по 2 гр. въ день) содержала значительно большее количество связанной H_2SO_4 . —

4./II. 94 г. суточное количество мочи 495 к. с., уд. в. 1010; реакція щелочная; бѣлка нѣтъ; окись мѣди восстанавливается. Весь BaSO_4 при опредѣленіи всей $\text{H}_2\text{SO}_4 = 0.2915$ гр., по Залковскому $= 0.0333$ гр.. Слѣдовательно суточное количество сульфатной $\text{H}_2\text{SO}_4 = 0.6069$, связанной $= 0.1387$ гр., а ихъ отношеніе $= 3.38:1.0$.

Моча кроликовъ послѣ кормленія резациетофенономъ восстанавливала окись мѣди и дѣйствовала на поляризованный свѣтъ.

Изъ всего этого слѣдуетъ, что и изъ организма кроликовъ резациетофенонъ или его дериватъ выдѣляется въ видѣ эфирокислыхъ и гликуроновыхъ соединений: гликуроновыя, какъ-будто, преобладаютъ въ кроличьей мочѣ сравнительно съ собачьей, что возможно ожидать со стороны мочи травояднаго животнаго. Для выдѣленія послѣднихъ соединений была моча 5 кроликовъ послѣ кормленія ихъ 30 гр. резациетофенона подвергнута систематической обработкѣ подобно собачей. Изъ горячей алкогольной вытяжки при остываніи выпалъ бѣлый, желтѣющій на воздухѣ, неленно кристаллическій осадокъ, состоявшій изъ вращающихъ плоскость поляризации бѣлыхъ круглыхъ крупинокъ. Этотъ осадокъ давалъ реакцію резациетофенона, хотя не очень рѣзко; при сжиганіи онъ оказался органическимъ тѣ-

ломъ. При нагреваніи его съ 10 %-ой соляной кислотой и извлеченіи эфиромъ былъ полученъ изъ послѣдняго кристаллическій осадокъ, который послѣ очистки многократной кристаллизаціей изъ воды оказался резацетофенономъ какъ на основаніи реакцій, такъ и на основаніи точки плавленія 140° — 142° С. Растворъ разложенной соли восстанавливаетъ окись мѣди, чего эта соль до разложенія не дѣлала. Главная масса этого осадка была подвергнута той-же систематической обработкѣ, какой-осадокъ, полученный изъ алкогольной вытяжки собачьей мочи для полученія въ возможно чистомъ видѣ мѣдной соли резацетофенонъ-гликуроновой кислоты, чего до извѣстной степени и удалось достигнуть. Мѣдная соль резацетофенонъ-гликуроновой кислоты, добытая такимъ образомъ изъ мочи кроликовъ, потеряла надъ H_2SO_4 —14,0% H_2O , нѣсколько меньше чѣмъ соответствующая соль, добытая изъ собачьей мочи. Элементарный анализъ этой соли послѣ сушенія надъ H_2SO_4 далъ числа близкія къ числамъ, полученнымъ при сжигеніи соответствующей собачьей соли:

0.2280 гр. вещества дало 0.3670 гр. CO_2 и 0.0927 гр. H_2O = 43.84% С и 4.52% Н.

Слѣдовательно формула и этой соли $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_9\text{Cu} + 4\text{H}_2\text{O}$: очевидно, что также и здѣсь эта соль была не вполне чиста, однако числа очень близки къ требуемымъ формулой. Отъ остывшей и отъ фильтрованной алкогольной вытяжки былъ отогнанъ алкоголь; остатокъ былъ обработанъ 10 %-ой соляной кислотой при непродолжительномъ кипяченіи и извлекался эфиромъ.

ромъ, въ который перешло вещество, дающее реакцію резациетофенона. После отгонки эфира и очистки полученнаго такимъ образомъ кристаллическаго осадка многократной кристаллизацией изъ воды это вещество тоже оказалось тождественнымъ съ резациетофенономъ; точка плавленія его 140° — 142° С. И такъ, резациетофенонъ выделяется изъ организма кроликовъ въ такомъ же видѣ, какъ изъ организма собакъ.

Все животныя, которыхъ я кормилъ резациетофенономъ, (5 кроликовъ и 3 собаки) были совершенно здоровы и не обнаруживали ничего ненормальнаго, не смотря на то, что все они получили въ общей сложности 170 гр. резациетофенона въ вышеуказанныхъ дозахъ.

Я самъ принималъ резациетофенона по 1 гр. въ приемъ; на общее состояніе организма онъ никакого дѣйствія не оказывалъ, но благодаря его горькому вкусу онъ вѣроятно можетъ имѣть въ маленькихъ дозахъ значеніе stomachicum'a.

III.

Опыты съ пропіонилъ-феноломъ.

Пропіонилъ-фенола также нѣтъ въ продажѣ и его поэтому пришлось мнѣ самому готовить по способу проф. М. В. Ненцкаго, описанному въ работѣ Голдцвейга и Байзера.

200 гр. хлористаго цинка растворялись въ 100 гр. пропіоновой кислоты. Туда прибавлялось 150 гр.

фенола и смесь нагревалась въ открытой колбѣ до 155° С. и по охлажденіи смѣшивалась съ большимъ количествомъ $\text{dest. H}_2\text{O}$ и сильно взбалтывалась. Черезъ нѣсколько часовъ получалась кристаллическая масса, которую послѣ отмывки избытка взятыхъ для реакціи веществъ и по удаленіи пропускной бумагой жидкой осмоленной части я очищала многократной кристаллизацией изъ воды и обезцвѣчивала животнымъ углемъ: со 100 гр. пропионовой кислоты получалось всего 18—20 гр. чистаго пропиониль-фенола. Точка плавленія полученныхъ мною препаратовъ лежала при 147° — 148° С., что указываетъ на ихъ чистоту. Этими препаратами я кормила животныхъ и изслѣдовала ихъ мочу по способамъ, описаннымъ выше при опытахъ съ резациетофенономъ.

Привожу опредѣленія связанной и сульфатной H_2SO_4 въ мочѣ собаки до и послѣ кормленія ея пропиониль-феноломъ.

Время.	Кормлен.	Сут. колич. мочи.	Удельный вѣс.	BaSO_4 вс. H_2SO_4	BaSO_4 по Заповск.	А Сут. связн. H_2SO_4	В Сут. связанн. H_2SO_4	А : В	Реакція.	Проба	Примѣчанія.
16/X	—	950	1007	0,1012	0,0070	0,3485	0,0559	6,23 : 1,00	Нейтр.	—	
26/X	—	530	1028	0,7224	0,0351	1,4539	0,1565	9,29 : 1,00	Сл. щелоч.	—	
27/X	—	1985	—	0,1029	0,0072	0,7389	0,1202	6,15 : 1,00	—	—	
28/X	3 гр.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
29/X	4 гр.	3500	1007	0,0954	0,0361	0,3416	1,0628	1,00 : 3,11	Нейтр.	—	
30/X	1,8 гр.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1/XI	—	—	1014	0,1573	0,0652	—	—	1,00 : 4,83	Сл. кисл.	+	Водяная часть мочи прол.
2/XI	4 гр.	360	1041	0,4984	0,0592	0,6712	0,1793	3,20 : 1,00	Сл. щелоч.	+	
3/XI	—	220	1041,5	0,6371	0,1896	0,2386	0,3509	1,00 : 1,47	Нейтр.	+	

Разсматривая эти данные, мы видимъ что количество зоироксѣрно-кислыхъ соединений въ мочѣ увеличивается и уменьшается параллельно количеству введеннаго внутрь проіонилъ-фенола: проіонилъ-феноль связывается посредствомъ H_2SO_4 и увеличиваетъ количество зоироксѣрно-кислыхъ соединений точно такимъ же образомъ, какъ это мы видели при первомъ оксикетонѣ.

Исслѣдованія мочи послѣ кормленія проіонилъ-феноломъ на гликуроновыя соединения давали такіе же результаты, какъ исслѣдованія резацетофеноновой мочи: привожу одно опредѣленіе угла вращенія мочи послѣ кормленія проіонилъ-феноломъ.

6./XI послѣ пріема 12 гр. въ продолженіе 3-хъ дней моча, не содержащая бѣлка и восстанавливающая окись мѣди, вращала плоскость поляризаціи на $-1^{\circ}2'$.

И такъ, по формѣ выдѣленія изъ организма проіонилъ-феноль не отличается отъ резацетофенона; онъ также является въ мочѣ въ видѣ зоироксѣрно-кислыхъ и гликуроновыхъ соединений. Но ихъ самихъ не удалось выдѣлить, не смотря на то, что и проіонилъ-феноловая моча обрабатывалась систематически по всевозможнымъ методамъ. Осталось только разложить эти соединения 10%-ой соляной кислотой при кипяченіи въ продолженіе 10—20 м. и извлечь зоиромъ. Изъ зоирной вытяжки было добыто кристаллическое вещество, которое очищалось многократной кристаллизаціей изъ воды. Послѣ сущенія надъ H_2SO_4 потери не было. Съ полухлористымъ желѣзомъ вещество давало окрашиваніе аметистоваго цвѣта, какъ и тотъ препаратъ, которымъ я кормилъ собаку; растворимость его также:

плавилось при $146^{\circ}147^{\circ}\text{C}$. Элементарный анализ подтвердил тождество препарата, добытого изъ мочи, съ пропіониль-феноломъ: 0,2254 гр. вещества дало при сжженіи съ CuO 0,5928 гр. CO_2 и 0,1346 гр. H_2O ; слѣдовательно $\text{C} = 71.72\%$, а $\text{H} = 6.63\%$.

Формула пропіониль-фенола требуетъ $72.00\% \text{C}$. и $6.68\% \text{H}$.

Въ достаточномъ для анализа количествѣ мы получили пропіониль-фенол., по осажденіи мочи основнымъ уксуснокислымъ свинцомъ, только изъ фильтрата. Изъ свинцоваго осадка, по удаленіи свинца сѣроводородомъ, мы получали тоже пропіониль-фенол., извлекая эфиромъ, какъ непосредственно, такъ и послѣ кипяченія съ соляной кислотой; но чистый пропіониль-фенол. возможно было добыть такимъ образомъ въ небольшомъ количествѣ. Тождество всѣхъ этихъ 3-хъ сортовъ препаратовъ послѣ многократной кристаллизаціи изъ H_2O и сущенія надъ H_2SO_4 было установлено на основаніи реакцій и точки плавленія $146^{\circ}\text{—}147^{\circ}\text{C}$.

Препаратъ, добытый непосредственно изъ свинцоваго осадка, по удаленіи свинца, было труднѣе очистить; но въ чистомъ видѣ онъ ничѣмъ не отличался отъ другихъ. Такимъ образомъ мы убѣдились, что кетонная группа и пропіониль-фенола, не смотря на большее количество атомовъ C въ ней, тоже осталась въ организмѣ нетронутой.

Собака была совершенно здорова и ничего ненормальнаго я въ ней не замѣтилъ, не смотря на то, что она приняла за все время опытовъ 90 гр. пропіониль-

фенола большею частью по 4 гр. въ день въ два приёма, что при сравнительно небольшомъ ея вѣсѣ ($36\frac{1}{4}$ ф.) составляло большую дозу.

Былъ еще кроликъ взятъ для опытовъ съ пропіониль-феноломъ, и эти опыты дали такіе же результаты, какъ опыты съ собакой: количество эфирно-кислыхъ и гликуроновыхъ соединений увеличивалось въ мочѣ при кормленіи пропіониль-феноломъ. Нормально въ мочѣ этого кролика было очень мало связанной H_2SO_4 , какъ видно изъ слѣдующаго опредѣленія.

14./I 93 г. суточное количество мочи 218 к. с.; уд. в. 1010,5; реакція щелочная; бѣлка нѣтъ; окиси жѣди моча не восстанавливаетъ. Вѣсъ $BaSO_4$ при опредѣленіи всей $H_2SO_4 = 0,2504$ гр.; по Залковскому 0,0089 гр. Откуда суточное количество сульфатной $H_2SO_4 = 0,2133$ гр., связанной $= 0,0163$ гр., а отношеніе ихъ $= 13,07 : 1,0$.

Какъ увеличивается количество связанной H_2SO_4 послѣ кормленія пропіониль-феноломъ, показываетъ слѣдующее опредѣленіе. —

Кроликъ получилъ 2./II и 3./II 94 г. по 2 гр. пропіониль-фенола въ день въ одинъ приемъ.

4./II суточное количество мочи 430 к. с.; уд. в. 1011,5; реакція щелочная; бѣлка нѣтъ; Троммеровская проба даетъ неопредѣленные результаты. Вѣсъ $BaSO_4$ при опредѣленіи всей $H_2SO_4 = 0,2565$ гр., по Залковскому — 0,0346 гр.. Слѣдовательно, суточное количество сульфатной $H_2SO_4 = 0,3387$ гр., связанной 0,1252 гр., а ихъ отношеніе $= 2,71 : 1,0$.

Троммеровская проба, когда кроликъ получилъ большее количество пропіониль-фенола, показывала присутствіе въ мочѣ редуцирующихъ веществъ въ особенности послѣ кипяченія съ соляной кислотой.

Была изслѣдована способность этой возстановляющей мочи вращать плоскость поляризаціи и оказалось, что она также дѣйствуетъ на поляризованный свѣтъ.

И моча кролика была подвергнута систематической обработкѣ для выдѣленія пропіониль-фенола или его деривата или ихъ соединеній. Самихъ соединеній пропіониль-фенола не удалось получить также изъ кроличьей мочи, какъ изъ собачьей.

Эфирная вытяжка этой мочи, предварительно выпаренной и обработанной при вскипяченіи 10 %-ой соляной кислотой дала послѣ отгонки эфира кристаллическій осадокъ, который послѣ очистки многократной кристаллизацией изъ H_2O оказался тождественнымъ съ пропіониль-феноломъ и по реакціямъ, и по точкѣ плавленія 145° — $146,5^{\circ}$ C.

На общее состояніе кролика кормленіе пропіониль-феноломъ ничѣмъ не отразилось; кроликъ получилъ въ общей сложности 18 гр. пропіониль-фенола по 2 гр. въ день въ 1 пріемъ.

IV.

З а к л ю ч е н і е.

Изъ всего найденнаго нами и изъ вышеприведенныхъ немногихъ литературныхъ данныхъ мы можемъ сдѣлать слѣдующіе выводы.

1) Кетоновая группа, по крайней мѣрѣ въ ароматическихъ оксекетонахъ, изслѣдованныхъ до сихъ поръ, при ихъ прохожденіи черезъ организмъ не окисляется и не отщепляется, а остается безъ всякаго измѣненія.

2) Эти ароматическіе оксекетоны выделяются подобно феноламъ въ видѣ эфиростѣронокислыхъ и гликуроновыхъ соединеній.

3) Карбоксиль гликуроновой кислоты при соединеніи послѣдней съ гидроксилами ароматическихъ тѣлъ остается свободнымъ.

4) Кетоновая группа подобно карбоксильной уничтожаетъ токсическое дѣйствіе фенольныхъ гидроксидовъ.

5) Кетоновая группа не окисляясь сама по себѣ не дѣйствуетъ на организмъ снотворно.

Кетоновая группа обладаетъ очевидно извѣстной степенью стойкости, что дѣлаетъ понятными и другія біологическія свойства тѣлъ, содержащихъ группу CO . Негели, напр., давно утверждать, что грибы не могутъ заимствовать C для своего питанія изъ группы CO ¹⁾. При болѣзни съ пониженной окисляемостью продуктовъ обмѣна веществъ — при *diabetes mellitus* — являются въ мочѣ ацетонъ и ацетоуксусная кислота, очевидно, какъ тѣла труднѣе окисляемыя. Невольно поэтому возникаетъ вопросъ: не зависитъ ли снотворное дѣйствіе ацетофенона отъ медленности процесса окисленія кето-

1) Цит. пр. А. Фамлицынъ въ своемъ руков. „Обмѣнъ веществъ в т. д.“ 1883 г., стр. 570.

новой его группы, вследствие относительной стойкости последней? На этот вопрос возможно будет отвѣтить только послѣ изслѣдованія всѣхъ простѣйшихъ радикаловъ, входящихъ въ составъ и другихъ снотворныхъ средствъ съ этой точки зрѣнія.

Въ заключеніе считаю своимъ пріятнымъ долгомъ выразить свою благодарность многоуважаемому проф. М. В. Ненцкому за руководство и помощникамъ профессора д-ру С. К. Держговскому и д-ру Н. О. Зиберъ за помощь словомъ и дѣломъ при исполненіи работы.

Положенія.

1. Пища хроническихъ заразныхъ больныхъ должна быть преимущественно животнаго происхожденія.
 2. Легко усвояемые жиры подъ различнымъ видомъ не должны сходить со стола больныхъ, склонныхъ къ ціанозу.
 3. Мнѣніе древняго врача Самуила о пользѣ употребленія селезенки въ пищу при потеряхъ крови заслуживаетъ вниманія.
 4. Дѣтей съ катарральнымъ воспаленіемъ легкихъ слѣдуетъ поменьше оставлять въ лежачемъ положеніи.
 5. Бура хорошее обеззараживающее средство для кишечнаго канала.
 6. Дѣйствіе медикаментовъ должно быть испытано не только на здоровыхъ животныхъ, но и на животныхъ, предвирительно зараженныхъ специфическимъ ядомъ.
 7. Разочарованіе въ туберкулинѣ, послѣдовавшее за преувелученими надеждами, къ сожалѣнію препятствуетъ въ настоящее время успѣхамъ всего ученія о невоспріимчивости.
-