XXXIX.

Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und diuretischer Wirkung in der Puringruppe.

Von

Peter Bergell und Paul Friedrich Richter.

Zwischen der scheinbar so ausgedehnten Synthese neuer Heilmittel und der geringen Zahl festgelegter Gesetze der Beziehungen zwischen chemischer Constitution und pharmakologischer Wirkung besteht ein Missverhältniss. Mit Sicherheit wissen wir immerhin, dass in einzelnen Klassen organischer Verbindungen, denen eine specielle, mehr oder minder ausgeprägte pharmakologische Wirkung zukommt, chemische Eingriffe an bestimmten Gruppen des Molecüls auch Veränderungen der Wirkung hervorrufen, und zwar mit einer gesetzmässig erscheinenden Zuverlässigkeit. Wir kennen Schlafmittel, Antipyretica, locale Anästhetica, Emetica, bei denen die Einführung einer chemischen Gruppe, oder der Ersatz einer vorhandenen chemischen Gruppe durch eine bestimmte andere, in dem einen Falle die pharmakologische Wirkung aufhebt, im anderen verstärkt. Von einem Gesetz zu sprechen, scheint jedoch insofern nicht statthaft, als die Beobachtungen immer nur in einer Klasse gültig erscheinen und auch ausserdem nach Art der Schmelzpunktsgesetzmässigkeiten Ausnahmen aufweisen.

Bei der Vielseitigkeit, welche Anzahl der Derivate und die differenten Wege der Synthese ermöglichen, ergiebt es sich, dass man nur dort hoffen kann, Beziehungen zwischen chemischer Constitution und Wirkung im Organismus ausgiebig zu erforschen, wo die pharmakodynamische Prüfung exact und vor allen Dingen einfach geschehen kann. „Einer der Hauptgründe, welcher einen Einblick in den Zusammenhang zwischen Constitution und Wirkung erschwert, ist offenbar darin zu finden, dass man sich diese Beziehungen zu einfach vorstellte (Ehrlich: Festschrift für Ernst v. Leyden, S. 651).“ Kommt zu der Complizirtheit rein chemischer Beziehungen Langwierigkeit, Schwierigkeit oder auch mangelnde Exactheit pharmakologischer Prüfungen dazu, so werden auch bei den zahlreichsten Experimenten Gesetzmässigkeiten sich verbergen, die thatsächlich bestehen. Die hypnotische oder emetische Wirkung lässt sich durch ganze Gruppen oder für viele Abkömmlinge einer Ver-

bindung verfolgen; oft verlangt der Versuch am thierischen Organismus weniger Zeit und Beobachtung, als manche rein chemische Identitätsreaction.

Im Gegensatz hierzu stand bisher die pharmakodynamische Prüfung der diuretischen Wirkung chemischer Substanzen. Sie contrastirte mit der vorhandenen Aufgabe. Während in der Alkaloidchemie die Sorgfalt pharmakologischer Prüfungen grössere Fortschritte gemacht hat, als die genauere chemische Kenntniss dieser Körper, war die Puringruppe analytisch, wie synthetisch aufgeklärt, ohne dass Hand in Hand damit eine intimere Kenntniss etwaiger pharmakodynamischer Wirkung ging.

Wir haben nun mit einer neuen einfachen Prüfungsmethode der diuretischen Wirkung bei kranken Nieren einen Versuch gemacht, zwischen einigen genetisch zusammenhängenden Purinkörpern Vergleiche zu ziehen, und glauben erweisen zu können, wie hier die einzelnen synthetischen Eingriffe in das Molecül die pharmakologische Wirkung in eindeutiger Weise beeinflussen. Bei dieser neuen Methode, welche von dem einen von uns (P. F. Richter, Therapie der Gegenwart, Dezember 1904) vor kurzer Zeit mitgetheilt ist, handelt es sich um die Beeinflussung eines im Thierexperiment hervorgerufenen nephritischen Hydrops. Spritzt man Thieren (Kaninchen) kleine Mengen von Urannitrat ein, so kann man in kurzer Zeit eine schwere toxische, acute, parenchymatöse Nephritis erzeugen. Für gewöhnlich, wenigstens bei geeigneter wasserreicher Ernährung der Thiere, ist dieselbe mit leichten Graden von Ergüssen in die serösen Höhlen (Pleura und Peritoneum) verbunden. Durch eine zweckentsprechende Versuchsanordnung, durch die Steigerung der Flüssigkeitszufuhr mit oder ohne Beigabe von Salzen, kann man nun diese Ergüsse zu ganz auffallend hohen Graden steigern, so zwar, dass die Organe der Bauchhöhle völlig verlagert erscheinen, dass die Pleuren derartig mit serösem Transsudat erfüllt sind, dass die Lungen als fast völlig luftleere Organe ganz in die oberen Theile der Brusthöhle gedrängt sind. Ergüsse in die Bauchhöhle von über 100, in die Brusthöhle von über 40 cem gehören nicht zu den Seltenheiten — bei der Kleinheit des Raumes, um den es sich bei 1 bis 1½ Kilo schweren Versuchsthieren handelt, eine ganz colossale Menge, wie jeder zugeben wird. In einer Reihe von Fällen ist auch das Unterhautzellgewebe ödematös; kurz, wir haben ein völliges Ebenbild des nephritischen Hydrops beim Menschen vor uns. Alles Nähere über Versuchsanordnung siehe: P. F. Richter, Therapie der Gegenwart 1904, No. 12; doch sei ausdrücklich bemerkt, dass nach neuen Versuchen (cf. P. F. Richter, Berl. klin. Wochenschr. 1905) die Beigabe von Salzen zur Erzeugung von Hydrops durchaus nicht nothwendig ist, sondern die Steigerung der Flüssigkeitszufuhr allein genügt. In gleicher Weise, wie mit dieser Methode bisher bewährte Diuretica bereits geprüft sind, haben wir nun eine Reihe neuer Körper untersucht und verglichen. Für die vorläufige Auswahl dienten rein chemische Speculationen.

Die erste Gruppe, die wir untersuchten, waren Homologe des Coffeins, insofern es sich um Verbindungen handelte, bei denen eine der drei

Methylgruppen durch den Aethylrest ersetzt war. Es sind dies also drei isomere Körper, und wir können die chemischen Beziehungen sehr übersichtlich darlegen, indem wir den Purinkern, chemischen Usancen analog, nur mit Ziffern bezeichnen.

Coffein ist 1. 3. 7. Methylxanthin, und nummeriren sich Kohlenstoff- und Stickstoffatome in folgender Weise:

Wir bezeichnen Coffein nun: **Methyl** 1. 6.
2. 5. 7. **Methyl**
8.
Methyl 3. 4. 9.

und die zunächst geprüften Verbindungen:

Indem wir die von den entsprechenden Dimethylxanthinen abgeleiteten Namen hinzufügen, wird es verständlich, dass die Erwartung einer Differenz der medicinischen Wirkung nicht unberechtigt war. Wir haben gefunden: Alle drei Substanzen wirken ausgesprochen diuretisch. Aethyltheophyllin steht jedoch quantitativ hinter Aethyltheobromin zurück (bezüglich der quantitativen Verhältnisse muss der Uebersichtlichkeit wegen auf die experimentellen Angaben verwiesen werden.)

Die Doppelsalze des Aethyltheobromins, das Natriumbenzoat und Natriumsalicylat wurden gleichfalls mehrfach geprüft. Doch wollen wir auf diese Einzelheiten vorläufig nicht eingehen.

Von diesen krystallisirten Xanthinen, die sich von Coffein nur dadurch unterscheiden, dass sie eine seiner Methylgruppen durch die Aethylgruppe ersetzt zeigen, haben wir nunmehr das in seiner ersten Stellung äthylirte, das Aethyltheobromin, verglichen mit denselben Verbindungen, die in der ersten Stellung andere Alkylreste tragen. Wir haben untersucht Propyl-, Butyl- und Amyltheobromin, und zwar von den beiden ersteren die normalen und Iso-Verbindungen, Amyltheobromin als Iso-Amyltheobromin. Die Bedeutung der Seitenkette tritt vielleicht bei folgender Aufzeichnung noch besser hervor.

Alle diese alkylirten Theobromine wirken diuretisch. Es ist jedoch sicher, dass die Iso-Amylverbindung beträchtlich zurücksteht. Wir schliessen aus unseren Zahlen, dass die Länge der Seitenkette, aber erst von einer bestimmten Grenze an, die diuretische Wirkung an Intensität wesentlich herabdrückt. Die Iso-Verbindungen scheinen hinter den normalen zurückzustehen.

Wir haben also gefunden für die von uns untersuchten trialkylirten Xanthine:

Die Intensität der diuretischen Wirkung ist abhängig

1. bei den Monoäthylmethylxanthinen (in der 1., 3., 7. Stellung) von der Isomerie.
2. bei den homologen 1. Alkyl 3., 7. Dimethylxanthinen von der Art des Alkylrestes.

Soweit unsere systematischen Untersuchungen, wie man sieht, nur ein geringer Theil eines grossen Gebietes.

Wir verfügen dann noch über Einzeluntersuchungen, die in ihrem Ergebniss noch interessantere Differenzen aufweisen für die theoretischen Vergleiche.

So haben wir noch gefunden, dass ein Triäthylxanthin (1., 3., 7.) keine nennenswerthe diuretische Wirkung für die kranke Niere besitzt, ebensowenig 1., 3., 7. Aethyl, 8. Methylxanthin. Dagegen zeigt 3., 7. Aethyl, 8. Methylxanthin eine beträchtliche diuretische Wirkung. Letzteres ist besonders ein Hinweis, wie vorsichtig man die Werthung der Zahl der einzelnen Aethyl- oder Methylgruppen vorzunehmen hat.

Ausser vom Aethyltheobromin haben wir auch vom Propyltheobromin Doppelsalze dargestellt und untersucht. Im Allgemeinen scheint es, dass die mit der Salzbildung hinzugetretenen Eigenschaften für die Diurese mehr additiver, nicht principieller Natur sind. Molekular berechnet zeigen die Salze ungefähr die Wirkung des Grundkörpers.

Von Dimethylxanthinen war bereits das Diuretin eingehend untersucht. Wir haben nun auch ausser diesem Theobrominpräparat das Theophyllin (Theocin) geprüft. Es zeigte sich jedoch, dass diese beiden Dimethylxanthine in ihrer Wirkung auf die kranke Niere, wenigstens in den entsprechenden Dosen, nicht vergleichbar sind mit dem Coffein und den erwähnten Homologen des Coffeins, hinter ihnen vielmehr erheblich zurückstehen.

Wir brauchen wohl nicht hinzuzufügen, dass diese Art der Untersuchung ausschliesslich eine Art quantitativer Prüfung der diuretischen Wirkung eines Körpers auf die kranke Niere ist, aber keineswegs eine Methode, die direct angiebt, ob ein Körper ein brauchbares Diureticum ist. Zweifellos werden sich bei den verschiedenen synthetischen Eingriffen auch die übrigen physiologischen Eigenschaften der Verbindungen, vor allem die Giftigkeit in mehr oder minder gesetzmässiger Weise beeinflussen lassen. Wir suchen den Werth dieser neuen Prüfungsmethode hauptsächlich darin, dass es möglich ist, aus einer so grossen Anzahl von Verbindungen von vornherein nach wenigen Versuchen ganze Gruppen als ungeeignet auszuschalten und den Kreis enger zu ziehen, in dem sich die werthvollsten Individuen dieser pharmakologisch differenten Körperklasse wahrscheinlich befinden. Selbstverständlich ist, dass die Reinheit der einzelnen Verbindungen genau controllirt wird. Für die isomeren Körper wird es wohl meist nöthig sein, die Einheitlichkeit durch die Elementaranalyse zu bestätigen, damit nicht gesetzmässige Unterschiede aufgefunden werden, die in Wirklichkeit auf eine unvollständige Isolirung der Verbindung zurückzuführen sind.

Wir geben in kurzen Tabellen die wesentlichen Daten der wichtigsten Verbindungen, welche wir verglichen haben. Die Versuchsanordnung glich der früher beschriebenen.

Aethyltheobromin¹⁾.

Datum	NaCl in Wasser	Uranlösung injicirt	Medicament	Harnmenge
27. September	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,03	30 ccm
28. "	1,0/25	"	0,03	80 "
29. "	1,0/25	"	0,03	18 "
30. "	1,0/25	"	0,03	kein Harn
1. Oktober: Thier todt. Section: Bauchhöhle 16 ccm, Brusthöhle 5 ccm				
Controllthier: " 100 " " 40 "				

Aethyltheobromin (grössere Dosis).

26. September	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,04	116 ccm
27. "	1,0/25	"	0,04	112 "
28. "	1,0/25	"	0,04	25 "
29. "	1,0/25	"	0,04	— "
Thier todt. Section: Bauchhöhle 8 ccm, Brusthöhle 5 ccm.				

Aethyltheobr. natr. benz.

19. Oktober	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,05	140 ccm
20. "	1,0/25	"	0,05	280 "
21. "	1,0/25	"	0,05	82 "
22. "	1,0/25	"	0,05	— "
23. "	1,0/25	"	0,05	30 "
24. "	1,0/25	"	0,05	29 "

Bauchhöhle wenig, 10 ccm,
Brusthöhle ca 25 ccm. Geringe Oedeme. } Hohe Harnmengen.

Wirkung gut (kleine Dosis).

1) Die diuretische Wirkung der Aethyltheobromin wurde zuerst von Herrn Dr. Martin Krüger festgestellt und untersucht.

Aethyltheobr. natr. salicyl.

Datum	NaCl in Wasser	Uranlösung injicirt	Medicament	Harnmenge
19. Oktober	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,05	— ccm
20. "	1,0/25	"	0,05	270 "
21. "	1,0/25	"	0,05	62 "
22. "	1,0/25	"	0,05	— "
23. "	1,0/25	"	0,05	12 "
24. "	1,0/25	"	0,05	6 "

25. Oktober Thier todt.

Bauchhöhle ca. 30 ccm

Brusthöhle ca. 30 ccm. Leichte Oedeme.

Wirkung mässig (kleine Dosis).

Aethyltheobrom. natr. salicyl.

31. Oktober	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,1	40 ccm
1. November	1,0/25	"	0,1	150 "
2. "	1,0/25	"	0,1	10 "
3. "	1,0/25	"	0,1	— "
4. "	1,0/25	"	0,1	— "

5. November Thier todt.

Im Bauch Spuren, Brust frei. Wirkung gut.

Normalpropyltheobromin.

Datum	Kochsalz	Uranlösung injicirt	Normalpropylth.	Harnmenge
12. December	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,1 Medicament	
13. "	1,0/25	"	0,1 "	74 ccm
14. "	1,0/25	"	0,1 "	95 "
15. "	1,0/25	"	0,1 "	2 "

Nachm. todt.

Section: Bauch- u. l. Brusthöhle frei; vollkommen trocken. In der r. Brusthöhle 5 ccm wenig blutgefärbter Flüssigkeit. Keine Oedeme. Blase leer. Wirkung gut (grosse Dosis).

Normal-propyl-theobrom. natr. benz.

Datum	NaCl in Wasser	Uranlösung injicirt	Medicament	Harnmenge
4. Januar	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,1	18 ccm
5. "	1,0/25	"	0,1	8 "
6. "	1,0/25	"	0,1	—

7. Januar: Thier todt. Section: kein Ascites.

Iso-propyl-theobromin.

16. December	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,1	10 ccm
17. "	1,0/25	"	0,1	60 "
18. "	1,0/25	"	0,1	10 "

19. December: Thier tot. Section: Bauch- und Brusthöhle trocken. Kein Ascites. Därme trocken. Blase leer.

Normal-butyl-theobromin.

12. December	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,1	24 ccm
13. "	1,0/25	"	0,1	70 "
14. "	1,0/25	"	0,1	8 "
15. "	1,0/25	"	0,1	kein Urin mehr

17. December: Thier todt. Section: Bauch- und Brusthöhle frei. Därme stark schwappend, mit Flüssigkeit gefüllt. Blase leer.

Iso-amyl-theobromin.

Datum	Kochsalz	Uranlösung injicirt	Medicament	Harnmenge
16. December	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,1	36 ccm
17. "	1,0/25	"	0,1	42 "
18. "	1,0/25	"	0,1	—
19. "	1,0/25	"	0,1	5 ccm
20. "	1,0 25	"	0,1	—

Thier tot. Kein Urin mehr. Section: Bauchhöhle 25 ccm, Brusthöhle 35 ccm.
Blase gefüllt.

Aethyl-theophyllin

13. October	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,1	120 ccm
14. "	1,0/25	"	0,1	200 "
15. "	1,0 25	"	0,1	—

Abends: Thier todt. Kein Urin. Section: Bauchhöhle: minimale Spuren Flüssigkeit.
Brusthöhle nichts.

Aethyl-theophyllin.

4. October	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,05	55 ccm
5. "	1,0/25	"	0,05	100 "
			(5 ccm = 0,03978 NaCl)	
6. "	1,0/25	"	0,05	—
7. "	1,0/25	"	0,05	kein Urin mehr
8. "	1,0/25	"	0,05	Thier frisst nicht

9. October: Thier tot. Section: Bauchhöhle 100 ccm ($\delta = 0,90^\circ$). Brusthöhle
42 ccm ($\delta = 0,81^\circ$). Kleinere Dosis = 0,05 g, keine Wirkung.

Aethyl-paraxanthin.

24. November	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,1	19 ccm
25. "	1,0/25	"	0,1	5 "
26. "	1,0/25	"	0,1	30 "
27. "	1,0/25	"	0,1	20 "
28. "	1,0/25	"	0,1	—

29. November: Thier todt. Kein Urin. Section: Kein Ascites, kein Hydrothorax.

Theophyllin (Theocin).

21. Februar	1,0/25	$\frac{3}{4}$ Spritze 1 proc.	0,05	60 ccm
22. "	1,0/25	"	0,05	140 "
				Alb. + Sacch.
23. "	1,0/25	"	0,05	36 ccm
24. "	1,0/25	"	0,05	Alb. +; kein Harn
25. "	1,0/25	"	0,05	"
26. "	1,0/25	"	0,05	"

27. Februar. Thier todt. Section: Keine Oedeme. Brusthöhle 35 ccm, Bauchhöhle
110 ccm klare Flüssigkeit. Blase leer. — Zweiter Versuch mit 0,1 Theocin pro die.
Thier am 3. Tage todt.

Angewandte Verbindungen¹⁾.

Aethyl-theobromin	Smp. 166—167°	{ Löslich in Wasser von 15° in ca. 35 Theilen
		{ " " siedendem Wasser in 3 "

1) Die genaue Beschreibung dieser z. Th. neuen chemischen Verbindungen wird
an anderer Stelle erfolgen.

N-Propyl-theobromin	Smp. 137,5—138 ⁰	Lösl. in 40 Th. W.; in 3 Th. h. W.
Iso-Propyl-theobromin	" 153—153,5 ⁰	" " 45 " " " 5 " " "
N-Butyl-theobromin	" 120—121 ⁰	" " 60 " " " 30 " " "
Iso-Butyl-theobromin	" 116—117 ⁰	" " 25 " " " 20 " " "
Iso-Amyl-theobromin	" 111 ⁰	" " 250 " " " 120 " " "
Aethyl-theophyllin	" 154 ⁰	" " 20 " " " 3 " " "
	sintert 226 ⁰	
8 Methyl 3,7 Dimethylxanthin	Smp. 235—236 ⁰	" " 250 " " ca. 100 " " "
8 Methyl 13,7 Triäthylxanthin	" 128—128,5 ⁰	" ca. 200 " " ca. 25 " " "
Aethyl-theobromin $C_9H_{12}N_4O_2$	0,1731 g Substanz gaben 0,3283 g CO_2 ; 0,0904 g H_2O .	
	C. ber. 51,91 pCt., gef. 51,72 pCt.	
	H. " 5,77 " " 5,80 "	
Aethyl-theophyllin $C_9H_{12}N_4O_4$	0,1781 g Substanz gaben 0,3384 g CO_2 ; 0,0905 g H_2O .	
	C. ber. 51,91 pCt., gef. 51,82 pCt.	
	H. " 5,77 " " 5,64 "	
Triäthylxanthin $C_{11}H_{16}N_4O_2$	0,1800 g Substanz gaben 0,3660 g CO_2 ; 0,108 g H_2O .	
	C. ber. 55,93 pCt., gef. 55,45 pCt.	
	H. " 6,78 " " 6,08 "	