VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle (Saale).

Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger sekundärer Amine der Fettreihe und ihre Beeinflussung durch Einführen von Atomkomplexen der aromatischen und aliphatischen Reihe.

Von

Dr. med. Herm. Hildebrandt,
Privatdozenten und Assistenten des Instituts.

Bei meinen Arbeiten¹⁾ über die zyklischen Imine und deren Derivate bin ich auf gewisse Verschiedenheiten in der Intensität der physiologischen Wirkung aufmerksam geworden, welche dadurch bedingt sind, daß sowohl der Bau des Ringes von Einfluß ist als auch die Struktur des den Wasserstoff der Imidgruppe ersetzende Phenylmethylen-Restes. Bei der nahen Beziehung, welche zwischen diesen ringförmigen Iminen und den sekundären Aminen der Fettreihe bestehen, mußte es von Interesse sein, festzustellen, ob hier die entsprechenden Veränderungen zu analogen Unterschieden in der physiologischen Wirkung führen.

I. Diaethylamin.

Als Ausgangsprodukte für meine Untersuchungen wählte ich zunächst das Diaethylamin und Dipropylamin. Das erstere hatte ich bereits früher untersucht²⁾, da es dem Pyrrolidin vom strukturehemischen Standpunkte ähnlich konstituiert ist:

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 44. 1900. — Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 53. 1904.

2) Archives internat. de Pharmacodyn. Bd. 8. 1901.

Ich fand damals am Kaninchen, daß das Pyrrolidin eine dem Piperidin analoge Giftwirkung äußert, wenn auch die krampferregende Eigenschaft des Piperidins weniger zum Ausdruck kommt. Am Frosche waren die Wirkungen beider die gleichen: zentrale Lähmung und Schädigung der peripheren motorischen Nervenendigungen. Diaethylamin hingegen war am Kaninchen selbst in einer Dosis von 4 gr ohne akute Wirkung, als es in neutraler Lösung innerlich gereicht wurde. Neuerdings habe ich bei subkutaner Injektion der Lösung des Chlorhydrates eine heftige Wirkung beobachtet.

6. Juli: Kaninchen 1850 g erhält 10 h V. 2,7 g Diaethylaminchlorhydrat (Mol. Gew. 109) in 10 ccm Wasser gelöst unter die Rückenhaut. Nach wenigen Minuten: Steigerung der Reflexe; bald (10 h¹⁵) wird das Springen ungeschickt, deutliches Taumeln beim Versuch zu springen; 10⁴⁵: Überwiegen des Betäubungszustandes; 11 h: Völlige Betäubung. 12 h Tod.

Am Frosche war 0,05 g des Chlorhydrates in 0,5 ccm Wasser gelöst in den Kehllymphsack injiziert ohne jede Wirkung; auf Injektion von 0,5 g war eine vorübergehende Wirkung zu beobachten; mühsames Umdrehen aus der Rückenlage; schon nach 2 Stunden völlige Erholung.

An einer weißen Maus (15 g) waren bereits nach Injektion von 0,025 g heftige Krämpfe zu beobachten, die bald zum Tode führten; 0,01 g war ohne jede Wirkung. In seiner Toxizität unterscheidet sich Diaethylamin nicht erheblich vom Dimethylamin, über welches Untersuchungen von E. Nebelthau¹⁾ vorliegen, welcher fand, daß 0,09 Dimethylaminchlorhydrat am Frosche noch ohne Wirkung ist. Beim Kaninchen entwickelte sich nach Eingabe von 4 g als salzsaures Salz ein dyspnoischer Zustand, später Schläffheit. Im ganzen ist die zentral betäubende Wirkung beim Dimethylamin weniger ausgesprochen. Dagegen habe ich die von Nebelthau beim Dimethylamin beobachtete Erregung selbst an der Katze nicht auftreten sehen, als ich 0,5 g Diaethylaminchlorhydrat subkutan injizierte.

a) Thymylmethylen diaethylamid (Mol. G. 235).

Läßt man Diaethylamin, Thymol und Formaldehyd in molekularen Mengen auf einander einwirken in Gegenwart von alkoholischem Kali, so entsteht eine feste Verbindung, die sich bei vorsicht-

1) Archiv f. experim. Pharm. u. Path. Bd. 36, S. 465, 1895.

tigem Wasserzusätze zum Reaktionsgemische in derben Krystallen abscheidet. (Sp. 86° nach wiederholtem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol.)

0,2883 g Sbst.: 15,3 ccm N (27° 765 mm).

Für $C_{15}H_{25}NO$ berechnet: N 5,95%

„ „ gefunden: „ 5,90%.

Die neue Base wurde an mittelgroße Kaninchen in täglichen Dosen von 1 g verfüttert, ohne daß sich akute Störungen bemerkbar machten. Im Harn erscheint eine gepaarte Glykuronsäure, die in den basischen Bleiniederschlag übergeht; eine sonstige Veränderung an der Base habe ich nicht feststellen können, da das durch Säurespaltung erhaltene Spaltungsprodukt nicht krystallisierte.

Eingabe von 3 g bei einem Kaninchen von 1600 g führte einen heftigen Krampfanfall herbei, von dem sich das Tier aber erholte; die Art der Wirkung erinnerte an die der früher von mir beschriebenen zyklischen Imine mit dem Thymylmethylen-Reste, ohne jedoch gänzlich mit jener übereinzustimmen. Vor Allem trat viel leichter Erholung ein als z. B. im Falle der entsprechenden Verbindung des Piperidins. Gibt man kleinere Dosen, so kommt es zu einem Zustande hochgradiger Erregtheit mit sehr beschleunigter Atmung; kurz ein Vergiftungsbild, das erheblich von dem früher bei den zyklischen Imin-Derivaten beobachteten abwich. Bei einem Kaninchen (1850 g) genügte schon die subkutane Injektion von 0,5 g Thymylmethylen-diaethylamid in Öl gelöst, um vorübergehend einen solchen Zustand herbeizuführen. Diese Menge des Chlorhydrates von Diaethylamin (Mol. G. 109) ist noch ohne Wirkung, trotz des kleineren Moleküls. Auch an der Maus kommt die wesentlich stärkere Wirkung zum Ausdruck; bereits 0,01 g führten bei subkutaner Injektion den Tod unter heftigen Krämpfen herbei. Der Ersatz des H der Imidgruppe

des Diaethylamins durch den Thymylmethylen-Rest hat demnach die Giftigkeit um das ca. vierfache gesteigert. Es ergibt sich somit dasselbe Resultat wie bei den entsprechenden Derivaten des Piperidins.

Nebelthau hat zuerst ein Derivat des Diaethylamins untersucht, in welcher der Wasserstoff der Imidgruppe durch das Radikal der Benzoësäure ersetzt ist, das Diaethylbenzamid $C_6H_5CON(C_2H_5)_2$ und gefunden, daß die narkotische Wirkung des Benzamid dadurch zurücktritt, während ein der Wirkung des Ammoniaks oder Strychnins vergleichbarer Symptomenkomplex sich einstellt. Die diese Wirkung bedingende Menge Diaethylbenzamid war allerdings eine ganz erhebliche, nämlich 3 g subkutan bei einem 1500 g schweren Kaninchen. Da nach meinen Erfahrungen bereits 2 g Diaethylaminchlorhydrat diese Wirkung äußert und die Molekulargewichte 153 bzw. 109 betragen, so wird man aus der an sich bemerkenswerten Beobachtung Nebelthaus den Schluß ziehen müssen, daß der Ersatz des H der Imidgruppe des Diaethylamins durch das Radikal der Benzoësäure die physiologische Wirkung nicht verstärkt. Während Nebelthau von den ein Hydroxyl am Benzolkern tragenden Amiden nur das Salicylamid $C_6H_4OHCONH_2$ untersucht hat, liegt aus neuerer Zeit eine Untersuchung von P. Harras¹⁾ vor, der das Salicylaethylamid und das Salicyldiaethylamid $C_6H_4OHCN(C_2H_5)_2$ untersucht hat. Namentlich letzteres hat für unsere Betrachtung Interesse. Die hier beschriebenen Wirkungen entsprechen vollständig den von mir beim Thymylmethylen-diaethylamid beobachteten. Der prinzipielle Unterschied bei beiden Verbindungen besteht ja auch nur darin, daß in dem einem Falle eine CO-, in dem anderen eine CH₂-Gruppe den Benzolrest mit dem Diaethylaminrest verbindet. Gemeinsam ist beiden das Hydroxyl am Benzolkern, welches offenbar in ähnlicher Weise, wie ich es für das Thymotin-Piperidid gezeigt habe, die Steigerung der Wirksamkeit des Diaethylamins bedingt. Für diese Auffassung spricht auch die von Harras gemachte Beobachtung, daß die Einführung einer Methyl-Gruppe in das Hydroxyl des Salicyldiaethylamids die Wirkung noch verstärkt.

Mit Rücksicht auf die von mir gefundene Beeinflussung der Wirkung des Thymotinpiperidids durch das Besetzen der noch freien O-Stellung zum Hydroxyl, habe ich auch im Falle des Diaethylamins versucht zu Verbindungen zu gelangen, in denen die reaktions-

1) Archives Internat. de Pharmacodynamie Bd. XI, S. 431 ff. 1903.

fähigen Stellen am Benzolring besetzt sind, jedoch bisher ohne Erfolg; beim Einwirkenlassen von Dibromkresylbromid auf zwei Moleküle Diaethylamin gelangte ich zu einem Reaktionsprodukt, das nicht krystallisierte.

Harras hat weiter das Diaethylamid der Zimmtsäure untersucht und auch hier in einem Versuche am Kaninchen nach Eingabe von 2 g besonders Krämpfe beobachtet. Hier ist es offenbar der Allylrest $\text{CH}=\text{CH}$ am Benzolring, welcher verstärkend wirkt auf den durch die CO-Gruppe getrennten Diaethylamin-Rest: $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}=\text{CH}-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Aus der Reihe der Fettsäuren hat P. Harras nur die Valeriansäure untersucht und auch bei ihrem Diaethylamid ein den bisher besprochenen Derivaten durchaus ähnliches Wirkungsbild beobachtet. Hier soll mehr das Bild der Narkose vorherrschen, besonders nach Ablauf der Krämpfe.

Von den niederen Homologen der Valeriansäure hat nur die Propionsäure eine Berücksichtigung gefunden, insofern ihr Hydroxyl-Derivat, die Milchsäure, noch untersucht wurde. Das Lactdiaethylamid führte in einem Versuche am Kaninchen (5 ccm subkutan) ebenfalls heftige Krämpfe herbei. Ob auch kleinere Dosen versucht wurden, wird nicht angegeben.

Unlängst haben die Beobachtungen von P. Harras eine Eiweißerung durch die Mitteilung von H. Kionka¹⁾ erfahren. Er konnte die Befunde von Harras bestätigen und fügt noch einen Versuch an einer Katze hinzu, die nach subkutaner Injektion von 0,5 g Valeridiaethylamid ein heftiges Erregungsstadium zeigte.

Als wirksam erwies sich in Kionka's Versuchen auch Valeridipropylamid, als unwirksam aber Valerdiamylamid.

Mit Rücksicht auf die Tatsache, daß die Intensität der Wirkung dieser Amide durch die Konfiguration des der Carbonyl-Gruppe benachbarten Atomkomplexes bestimmt wird, war es wünschenswert, die niederen Homologen in der Fettsäurereihe auf ihr Verhalten in dieser Hinsicht zu prüfen. Mit Ausnahme des der Ameisensäure entsprechenden Derivates, das die Struktur $\text{H} \cdot \text{CO} \cdot \text{N} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2$ haben mußte, sind die Derivate der Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure leicht darzustellen, wenn man Azetyl-, Propionyl-, Butyrylchlorid auf zwei Moleküle Diaethylamin (oder die Homologen) einwirken läßt. Bei Verwendung von Äther als Lösungsmittel scheidet sich chlorwasserstoffsäures Dialkylamin aus, und das Filtrat

1) Archives de Pharmacodyn. Bd. XIII. S. 232 ff. 1904.

enthält die gesuchte Verbindung, die man durch Verdunsten des Äthers und Fraktionieren gewinnt.

b) Versuche mit Azetyldiaethylamid (Mol. Gew. 115): $\text{H}_3\text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Kaninchen (1950 g) erhält 2,8 g subkutan 10 h V. Nach wenigen Minuten: Steigerung der Reflexe; allmählich entwickelt sich Taumelzustand, der besonders beim Springen auffällt und Stunden lang anhält. Gegenüber dem Diaethylamin ist die Wirkung eine schwächere, wie aus dem Vergleich des oben mitgeteilten Versuches hervorgeht.

Bei der Maus waren 0,03 g noch ohne Wirkung; 0,05 g riefen heftige Krämpfe hervor.

Beim Frosche waren erst 0,2 g von deutlicher Wirkung.

Es zeigen diese Versuche, daß die Einführung des Azetylrestes in das Diaethylamin die Wirkung abschwächt und zwar in gleicher Weise beim Warmblüter und Kaltblüter.

c) Propionyldiaethylamid (Mol. Gew. 129) bewirkte beim Frosche schon in einer Dosis von 0,04 g völlige Lähmung; bei der Maus traten auf subkutane Injektion von 0,02 g heftige Krämpfe auf.

d) Butyryldiaethylamid (Mol. Gew. 143) war in Dosen von 0,04 g bzw. 0,025 g am Frosch bzw. Maus wirksam.

e) Valeryldiaethylamid*) (Mol. Gew. 157) wirkte bereits in Mengen von 0,05 g bzw. 0,025 g.

In Versuchen am Kaninchen blieb Propionyldiaethylamid erheblich hinter der Wirkung des Valerylderiates zurück; das Butyryl-Derivat kam jenem schon näher. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß die höheren Homologen der Valeriansäure in noch höherem Grade die Wirkung des Diaethylamins verstärken werden, wenn man ihre Reste in die Imidgruppe des Diaethylamin einführte.

II. Dipropylamin.

Über die Wirkung des Dipropylamin liegen keine Untersuchungen vor. In Versuchen, an Fröschen stellte ich fest, daß die Wirkung des Chlorhydrates eine etwa 10 mal so starke ist als die des Diaethylamins. Bereits 0,01 g bewirkten eine wenn auch vorübergehende Lähmung. Auch bei der Maus war die Wirkung erheblich stärker, wenn sie auch nicht das 10fache der des Diaethylamins betrug.

*) Originalprodukt der Farbwerke Höchst a. M.

Ein Kaninchen zeigte bereits nach 0,3 g subkutan hochgradige Aufgeregtheit, beschleunigte Atmung.

Besonders instruktiv war das Vergiftungsbild bei einer Katze (1800 g), das sich nach Injektion von 0,34 g HCl-Dipropylamin in 5 ccm Wasser gelöst entwickelte; es glich nämlich vollständig dem von Kionka¹⁾ bei Valerdiaethylamid beobachteten. Das Tier lief jammernd umher, kletterte an den Stäben der Wände des Käfigs herum; Sprünge heftig; Dyspnoë, Speichelfluß. Nach ca. 3 Stunden trat Beruhigung ein.

Durch Kondensation von Dipropylamin, Formaldehyd, Thymol gelangte ich zum Thymyl-methylen-Derivate, welches in stumpfen Nadeln krystallisiert und den Schmelzpunkt 76° zeigt.

0,1715 g Subst.: 8,5 ccm N (27°, 764 mm).

Für $C_{17}H_{29}NO$ berechnet: N 5,32 %

„ „ gefunden: N 5,50 „

Die neue Base zeigte etwas stärkere Wirkung als die entsprechende aus Diaethylamin; eine Maus ging bereits nach 0,005 g subkutan unter heftigen Krämpfen zu Grunde; eine wesentliche Verstärkung der Wirkung des Dipropylamins wird durch Einführung des Thymylmethylen-Restes nicht hervorgebracht. Am Kaninchen erzeugte länger fortgesetzte Darreichung der Base Durchfälle. Im Harn der Tiere erscheint eine gepaarte Glykuronsäure.

Subkutane Injektion von 0,6 g der Base führt ein Erregungsstadium herbei, das dem durch Dipropylamin selbst in kleinerer Dosis erzeugten ähnlich ist. Eine Verstärkung der Wirkung des Dipropylamin durch Einführung des Thymylmethylen-Restes ist auch beim Kaninchen nicht zu konstatieren.

Die Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-Derivate sind ebenfalls heftige Krampf erregende Körper, entsprechend dem Valeryl-dipropylamid. Es ist bemerkenswert, daß Einführung von Acetyl hier nicht die Wirkung des Dipropylamins abschwächt, wie im Falle des Diaethylamins.

III. Diisobutylamin.²⁾

Diisobutylaminchlorhydrat zeigt eine noch stärkere Wirkung als Dipropylamin. Am Frosche rief subkutane Injektion von 0,016 anhaltende Betäubung hervor. Auch bei Maus und Kaninchen ist

1) l. c. S. 235.

2) Ein Butylamin isolierten Gantier & Morgues (Compt. rend. 107. 1889) aus Leberthran; es zeigte an Ziegen Benommenheit und Erbrechen. cit. nach Schorlemmer-Roscoe's Lehrb. d. Chemie Bd. IX. 1900.

die Wirkung erheblich stärker als beim Dipropylamin, aber ihr analog.

Katze 2200 g erhält 12 h 0,5 g Diisobutylaminchlorhydrat subkutan; nach wenigen Minuten heftiges Zittern, unruhiges Umherlaufen, hohe Sprünge, die mit Krampfanfall enden; allmählich entwickelt sich ein Betäubungszustand, in dem 12 h 55 der Tod eintritt.

Durch Kondensation von Diisobutylamin mit Thymol und Formaldehyd erhielt ich das Thymylmethylen-Derivat vom Sp. 92° (Mol. G. 291)

0,3671 g Subst.: 15,6 ccm N. (24,5°, 767,5 mm)

Für C₁₉ H₂₃ NO berechnet: N 4,77 %

= = gefunden: N 4,80 %

Diese Base zeigte ein völlig abweichendes Verhalten; sowohl an Kalt- als an Warmblütern war die akute Wirkung sehr gering. 0,06 g konnten einer Maus injiziert werden, ohne irgend eine Wirkung hervorzurufen. Aus Dibromkresylbromid und zwei Molekülen Diisobutylamin hatte ich eine zwei Atome Br im Benzolring enthaltende Base erhalten, welche bei 58° schmilzt; sie zeigte ebenfalls keine akute Wirkung, als 0,1 g einer Maus injiziert wurden.

Ganz anders war das Verhalten der Kondensationsprodukte des Diisobutylamins mit aliphatischen Säureresten. Von Acetyldibutylamid (Mol. G. 171) wirkte bereits 0,03 g gleich dem Valeryldiaethylamid bei der Maus heftig krampferregend, beim Frosche lähmend. Am Kaninchen trat nach Injektion von 0,8 g Acetyldiisobutylamid ungemein heftige Wirkung ein, mit späterer Erholung. Jedenfalls setzen die Radikale der aliphatischen Säuren nicht die Intensität der Wirkung des Diisobutylamins herab, die ja an sich schon beträchtlich ist.

Für das abweichende Verhalten der Phenyl-methylenderivate des Diisobutylamins scheinen mir folgende Momente geeignet, eine Erklärung zu geben.

Dipropylamin (a) ist vergleichbar mit den neuerdings von C. Jacoby, Hayashi und Szubinski¹⁾ pharmakologisch geprüften Zyklohexmethylenimin (b) und ist schwächer wirksam. Mit dem ringförmigen Imin ist aber auch das Diisobutylamin (c) zu vergleichen. Stellen wir uns hier eine Ringschließung vor, so gelangen wir zum 2,5 Dimethyl-Zyklohexamethylenimin.

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 50. 1903.

Nach den beim Piperidin gemachten Erfahrungen müßte dieser Körper giftiger sein, als das nicht methylierte; es sei nur erinnert an Trimethylpiperidin, Coniin, Copellidin, α -Methyl-piperidin. Für Copellidin und Coniin konnte ich nachweisen*), daß Ersatz des

H der Imidgruppe durch den Thymyl-methylen-Rest die Giftwirkung vermindert. In analoger Weise könnten beim Thymyl-methylen-Diisobutylamid die endständigen Methylgruppen die Giftwirkung des entsprechenden Dipropylamids herabsetzen.

IV. Diisoamylamin.

Als den am stärksten wirksamen Körper dieser Reihe habe ich das Diisoamylamin¹⁾ kennen gelernt, dessen Chlorhydrat bereits in Mengen von 0,006 g bei Fröschen völlige und anhaltende Lähmung herbeiführt und auch am Warmblüter von äußerst starker Wirkung ist. 0,24 g lösten bei einem großen Kaninchen von 2800 g nach 15 Minuten einen starken Krampfanfall der Kaumuskeln aus und heftige allgemeine Erregung und Dyspnoe. Nach etwa zwei Stunden gingen die Erscheinungen vorüber. Drei Tage später zeigte dasselbe Tier nach Injektion von 0,32 g alsbald heftige Krämpfe; bald überwog das Bild der Narkose, die aber keine vollständige war;

*) Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 53, S. 284 ff. 1904.

1) Inaktives Amylamin wurde auch im Leberthran gefunden (cf. l. c.); es steigerte erst die Erregbarkeit und führte den Tod unter Krämpfen herbei.

nach zwei Stunden trat Erholung ein. Das Vergiftungsbild, welches Herr Geheimrat Harnack mit anzusehen die Güte hatte, entsprach durchaus dem von P. Harras und H. Kionka beim Valeryldiaethylamid eingehend beschriebenen. Nur sind bei diesem Körper größere Dosen erforderlich, um ein gleich schweres Intoxikationsstadium herbeizuführen. Während vom Diisoamylamin (Mol. 193) 0,32 g genügten, um jene schwere Vergiftung zu erzeugen, waren von Valyl (Mol. Gew. 157) 0,4 g bei einem wesentlich kleineren Tiere erforderlich, um das Erregungsstadium hervorzurufen. Als das mit Diisoamylamin vergiftete Tier vier Tage später 1 gr Valyl subkutan erhielt, zeigte es genau die gleichen schweren Erscheinungen, legte sich auch schließlich zur Seite, erholte sich aber nicht wieder.

Die hier behandelte Amidwirkung erinnert in manchen Punkten an die Apomorphinwirkung am Kaninchen, welche von E. Harnack¹⁾ eingehend studiert worden ist. Die Erregung, welche hier schon mit ca. 8 mg hervorgerufen wird, ist freilich eine noch viel hochgradigere.

Beim Diisoamylamin gelang mir die Einführung von Resten der aromatischen Reihe nicht.

Die Derivate aus der aliphatischen Reihe zeigten bei Kalt- und Warmblütern ein verschiedenes Verhalten. Während Frösche durch die Dosis 0,03 in völlige Lähmung versetzt wurden, war diese verhältnismäßig große Dosis bei der Maus noch ohne Wirkung; auch Kaninchen waren weniger empfindlich gegenüber den Diisoamyl-Derivaten, als gegen die Isobutyl-, Propyl- und Aethylamin-Derivate. Je größer der aliphatische Säurerest im Molekül war, um so geringer war die Wirkung; es entspricht dies den Erfahrungen, die bereits P. Harras und H. Kionka gemacht haben.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen ist vor allem das Eine bemerkenswert, daß die Amidwirkung durch verschiedene Atomkomplexe verursacht werden kann, wenn sie einen Wasserstoff eines sekundären Amins ersetzen, daß aber die Intensität der Wirkung ferner davon abhängig ist, welche anderen Atome oder Atomkomplexe die beiden anderen Valenzen des Stickstoffs binden.

Prinzipiell scheinen die kettenförmigen Imine auch in ihren Derivaten sich den zyklischen analog zu verhalten, wenn auch die Qualität der physiologischen Wirkung Abweichungen erkennen läßt.

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharmacol. Bd. II. S. 452. 1874.