IV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Über Thebain, Morphotebain, Thebenin und einige seiner Derivate.

Von

Herm. Hildebrandt.

In der vorhergehenden Mitteilung ist bereits auf die stark krampf-
erregende Wirkung der Chloromorphide bei Fröschen hingewiesen
worden. Auch hinsichtlich der antemetischen Wirkung beim
Hunde erwiesen sich die Chloromorphide dem Morphin als erheblich
überlegen. Bei einigen anderen Opiumalkaloiden ist eine derartige
die Erregbarkeit steigernde Wirkung — zuweilen allerdings nur bei
bestimmten Tierspezies — schon länger bekannt. Die Vergiftung mit
Thebain hat bekanntlich die meiste Ähnlichkeit mit der durch
Strychnin¹⁾ hervorgerufenen. In der Tat ruft nach meinen eigenen
Versuchen Thebain bereits in Mengen von 2 bis 3 mg beim Frosche
in kürzester Zeit die heftigsten Streckkrämpfe hervor, welche, wenn
man die Tiere auf Eis konserviert, ähnlich wie bei Strychnin, tage-
lang anhalten können.

Mit Rücksicht auf das hinsichtlich der Wirkung beim Kaltblüter
mit den Chloromorphiden übereinstimmende Verhalten des Thebains
interessierte es mich, festzustellen, ob nicht die den Chloromorphiden
eigene antemetische Wirkung eventl. in kleinen Dosen auch beim
Thebain noch zum Ausdruck kommt. Ich benutzte einen Hund
von 9 Kilo, welcher prompt auf subkutane Injektion von $\frac{1}{2}$ mg
Apomorphin mit Erbrechen reagierte und suchte diejenige Dosis von
Thebain zu ermitteln, welche eben ausreicht, um die Brechwirkung
des Apomorphins zu verhüten.

1) cf. v. Schroeder: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 17 S. 136 (1883).

25. VI. 1910. Hund. Vorm. 9 Uhr: 2 mg Thebain subkutan: Ohne Wirkung.

Vorm. 10 Uhr 15 Min.: 4 mg Thebain subkutan: Ohne Wirkung.

Vorm. 10 Uhr 30 Min.: 0,5 mg Apomorphin: Nach 6 Min. Erbrechen.

26. VI. 1910. Ders. Hund. Vorm. 10 Uhr 15 Min.: 8 mg Thebain: Ohne Wirkung.

10 Uhr 30 Min.: 0,5 mg Apomorphin: Nach 6 Min. Erbrechen.

27. VI. 1910. Ders. Hund: Vorm. 9 Uhr: 16 mgr Thebain: Ohne Wirkung.

Vorm. 9 Uhr 40 Min.: 0,6 mg Apomorphin: Nach 6 Min. Erbrechen.

28. VI. 1910. Ders. Hund. Vorm. 9 Uhr 10 Min.: 32 mg Thebain. Nach 10 Min. zeigt sich Steifigkeit beim Laufen, das Tier legt sich hin, hat deutliche Dyspnoe. Die Extremitäten sind steif, zuweilen tetanische Anfälle; gänzlich zur Seite liegend, auf Reize nicht prompt reagierend.

9 Uhr 30 Min.: 0,5 mg Apomorphin: Kein Erbrechen.

10 Uhr 30 Min.: Das Tier richtet sich auf, zeigt spastischen Gang, fällt nach einigen Schritten um, mit steifen Extremitäten daliegend.

12 Uhr 30 Min.: Noch etwas Steifigkeit; später Erholung.

6. VII. 1910. Ders. Hund. 8 Uhr 50 Min. Vorm.: 40 mg Morphin; es stellt sich ein Taumelzustand ein; keine Spur gesteigerter Erregbarkeit.

9 Uhr 20 Min.: 0,5 mg Apomorphin: Kein Erbrechen.

Man sieht aus diesen Versuchen, daß trotz der beim Warmblüter wesentlich verschiedenen Wirkung von Thebain und Morphin doch hinsichtlich der betäubenden und der antemetischen Wirkung auch in quantitativer Hinsicht eine Übereinstimmung zu erkennen ist.

Augenscheinlich ist in bezug auf antemetische Wirkung das Verhalten des Thebains weit mehr dem des Morphins als dem der Chloromorphide an die Seite zu stellen.

Thebain.

Morphothebain.

Apomorphin.

Wiewohl die Konstitution von Thebain und Morphothebain noch nicht sicher festgestellt ist, hat es immerhin ein Interesse, auch das Morphothebain eingehender in seiner Wirkung zu untersuchen; insbesondere fällt die Ähnlichkeit der angenommenen Konstitution mit der des Apomorphins auf. Hinsichtlich der Wirkung des Morphothebains habe ich in der Literatur nur eine Angabe von Schuchhardt¹⁾ auffinden können, wonach sein Hydrochlorid in Mengen bis zu 0,2 g einem Meerschweinchen injiziert ganz ohne Wirkung blieb. Morphothebainhydrochlorid²⁾ ist beim Erwärmen im Verhältnis von 0,2:10 in Wasser mit grünlichem Schimmer löslich; aus der Lösung wird es — gleich dem Apomorphin — durch konzentrierte Salzsäure ausgeschieden.

Injiziert man mittelgroßen Fröschen 10 mg in den Kehllymphsack, so treten noch keinerlei Wirkungen ein. Erst etwa die doppelte Dosis ruft Erscheinungen hervor, wie man sie nach Injektion von Apomorphin in kleineren Dosen (10 mg) gewöhnlich zu sehen bekommt. In einigen Fällen trat neben der allgemeinen Lähmung eine gewisse Steifigkeit der Extremitäten, auch Muskelzuckungen ein. Die Tiere erholten sich auch nicht so leicht wie nach Injektion von Apomorphin; mehrfach hörte die Herztätigkeit frühzeitig auf.

Versuche am Hunde.

8. VII. 1910. Hund 9 Kilo. Vorm. 8 Uhr 30 Min.: 0,02 g Morphothebain subkutan. Vorm. 8 Uhr 35 Min.: Heftiges Erbrechen.

10. VII. 1910. Derselbe Hund: Nachm. 2 Uhr 45 Min.: 0,01 g Morphothebain, ohne Wirkung.

Versuche am Kaninchen (subkutan).

11. VII. 1910. Kaninchen 1500 g erhält 10 Uhr 20 Min.: 0,02 g Morphothebain. Ohne Wirkung.

12. VII. 1910. Dasselbe Tier: Nm. 2 Uhr 50 Min.: 0,1 g Morphothebain.

1) Zitiert bei C. Howard u. W. Roser: Berichte d. deutschen Chem. Ges. Bd. 19 S. 1589 (1886).

2) Ich verdanke die hier besprochenen Substanzen Herrn Prof. R. Pschorr in Berlin.

Binnen 15 Min. entwickelt sich ein Aufregungsstadium, ähnlich dem durch Apomorphin bedingten. Da von letzterem schon 5 mg genügt hätten, so ist die Wirkung des Morphothebains in der Tat um ein vielfaches schwächer — ganz analog wie hinsichtlich der emetischen Wirkung am Hunde.

Thebain geht sehr leicht in ein Phenanthrenderivat mit offener N-haltiger Kette über, in das Thebenin und dieses läßt sich wieder in das ringförmige Thebenol überführen, welches keinen basischen Charakter mehr besitzt.

Diese Derivate leiten sich ab vom 3,4,8-Trioxyphenanthren, während die Stammalkaloide, Morphin, Kodein, Thebain als Derivate des 3,4,6-Trioxyphenanthrens erkannt wurden. Es muß daher bei der Bildung des Thebenins eine Verschiebung des Sauerstoffs von 6 nach 8 erfolgt sein¹⁾.

Thebenin.

Thebenol.

Met-Thebenin.

Thebenin ist zuerst von Eckhard²⁾ und dann von v. Schroeder³⁾ pharmakologisch untersucht worden. Seine Wirkung besteht in einer Herabsetzung der Erregbarkeit, die auch nach meinen Versuchen nach Injektion von 6—8 mg beim Frosche erfolgt. Ebenso, nur etwas stärker, wirkt das mir von Prof. Pschorr überlassene Methylderivat: Met-Thebenin. Ganz unwirksam ist das ringförmige Thebenol. Auch am Kaninchen rufen nach meinen

1) Knorr u. Hörlein: Berichte d. deutschen Chem. Ges. Bd. 40, S. 3349 (1907). — R. Pschorr: Annalen d. Chemie Bd. 373, S. 51 (1910).

2) Beitr. zur Anat. u. Physiol. Bd. 8 H. 3.

3) l. c. S. 136.

Versuchen Thebenin-Dosen von 0,2 g pro Kilo ein länger anhaltendes Stadium vermindelter Erregbarkeit hervor (subkutane Zufuhr). Dies gab mir Veranlassung, am Hunde zu prüfen, ob eine antemetische Wirkung vorhanden sei; doch selbst 0,2 g Met-Thebenin hatten am Hund keine Wirkung; auf 0,5 mg Apomorphin erfolgte prompt Erbrechen.

Durch die Ringsprengung ist demnach die eigenartige Wirkung des Thebains nach allen Richtungen verloren gegangen.

Am Kaninchen hatte ich von vornherein eine ganz andere Wirkung des Thebenins erwartet; es hat in seiner Struktur eine gewisse Ähnlichkeit mit einigen früher von mir untersuchten Basen¹⁾ wie Thymylmethylenäthylamid

Diese Base erzeugt am Kaninchen einen heftigen Erregungszustand, unterscheidet sich prinzipiell von Thebenin durch die direktere Verbindung des hydroxylhaltigen Benzolkerns mit der Amidogruppe. Daß nicht der Phenanthrenkern als solcher die Änderung der Wirkung bedingt, ging daraus hervor, daß ein mir vorliegendes Dioxyphenyläthanolamin²⁾ $(\text{OH})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ in seiner Allgemeinwirkung am Kaninchen der des Thebenins durchaus ähnlich war. Es scheint also in der Tat die Länge und die Art der Verbindungskette von Einfluß zu sein.

Noch weniger wirksam ist das als Hordenin bezeichnete Monohydroxyderivat: $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{l} \swarrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array}$.

Ein neuerdings dargestelltes β -Methyladrenalin³⁾ zeigte nicht die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins (Kobert). Schließlich habe ich die von R. Pschorr durch Anlagerung von CH_3Br an Thebenin und Met-Thebenin dargestellten Ammoniumbasen untersucht; sie zeigen bereits in erheblich kleineren Dosen beim Frosche Lähmung als die Ausgangsprodukte. Von der Körperoberfläche des Frosches werden sie gar nicht resorbiert, im Gegensatz zum Verhalten der übrigen hier behandelten Substanzen. Mit dieser Eigenschaft schließen sich diese Ammoniumbasen vielen anderen ihrer Art an, über welche bereits gelegentlich berichtet wurde.

1) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 54 S. 125 (1906).

2) Arterenol der Farbenwerke „Hoechst.“

3) C. Mannich: Arch. d. Pharmazie Bd. 248 S. 154 (1910).