

67) Prof. Dr. S. Loewe-Dorpat. **Über phenolhaltige Schlafmittel.**

Der schulmässigen Auffassung zufolge ist die narkotische Wirkung an Konfigurationen der Fettreihe gebunden, während den zyklischen Phenolderivaten ein abweichender Typus zentraler Lähmung zukommt.

Die Frage, welche Veränderungen der pharmakologischen Wirkung zustandekommen, wenn im gleichen Molekül aliphatische (Narkotikum- oder Hypnotikum) und aromatische Radikale vereinigt sind, ist daher vom Standpunkt der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung nicht ohne Interesse. — Beispiele derartiger Körper sind schon seit längerer Zeit bekannt. Untersuchungen des ehem. dorpater Pharmakologen H. H. Meyer haben als Grundlagen bei der Schöpfung seiner „Lipoidtheorie der aliphatischen Narkotika“ nebeneinander die bekannten Narkotika der Fettreihe („Alkoholnarkotika“) und phenolhaltige Körper wie Salizylamid und Benzamid als gute Narkotika erwiesen. Auch intramolekulare Kombinationen von Schlaf-

mittelradikalen mit den Radikalen der antipyretisch wirksamen Phenolderivate, so das Chloralantipyrin (Hypnal), ferner das eine der beiden Phenoxime des Chloralacetophenons usw. sind als brauchbare Schlafmittel bekannt. Sie verhalten sich etwa wie manche einfachen Gemische von Narkotika und Antipyretika, die gleichfalls als Schlafmittel Brauchbarkeit bewiesen haben, wie z. B. das Veronacetin (Veronal + Phenacetin) oder das Eglatol (Chloralhydrat + Antipyrin), und in der Tat handelt es sich auch bei den zuvor angeführten Stoffen um lockere Bindungen zwischen den beiden die Schlafmittel- und die Phenolgruppe repräsentierenden Radikalen. Wird im einfachen Gemisch die Schlafmittelkomponente an Menge zu gering gegenüber der aromatischen (antipyretischen), so überwiegt die Wirkung der letzteren, und analoges kommt auch bei lockeren intramolekularen Kombinationen vor, wofür etwa das Trigemin, ein Pyramidonbutylchloralhydrat, als Beispiel dienen kann.

Feste intramolekulare Bindungen der beiden Arten von Radikalen sind denn auch sehr häufig frei von narkotischer Brauchbarkeit. So erhöht die Einführung von Aethylgruppen in bekannten Antipyretika nicht merklich deren narkotische Wirkung, z. B. nicht beim Phenacetin oder Lactophenin gegenüber dem Antifebrin. Ein besonders beachtenswertes Beispiel ist das von S. Fraenkel studierte Hexaäthylphloroglycin, das trotz seiner 6 Aethylgruppen nicht narkotisch wirkt; und bekanntlich ist z. B. auch das Phenylurethan ein sehr schlechtes, praktisch und experimentell unbrauchbares Narkotikum verglichen mit dem gewöhnlichen (Aethyl-) Urethan.

Eine neue Wendung bedeuteten demgegenüber 2 phenolhaltige Stoffe, die sich als Schlafmittel äusserst brauchbar erwiesen haben, nämlich das 1911 vom Verf. erstmalig am Krankenbett geprüfte Luminal (Phenyläthylbarbitursäure) und das analog konstituierte Nirvanol (Phenyläthylhydantoin). Beide enthalten das Phenol in fester kaum lösbarer Bindung am Kohlenstoff eines sehr brauchbaren Schlafmittelrestes, welchem allerdings in beiden Fällen durch den Phenolzusatz eine noch erhöhte narkotische Wirksamkeit erteilt wird. Beide sind unzweifelhaft gute Schlafmittel, wenn auch freilich bei sorgfältiger Analyse ihrer Wirkung gewisse Einschlüge nicht entgehen können, die auf die Beteiligung eines Phenolderivats hindeuten.

Die Bedeutung, die das Erscheinen dieser beiden Mittel für die ganze Frage gewann, lag darin, dass sie in ganz anderem Masse, als etwa Salicylamid oder Benzamid in der Praxis der Schlafmittel Bewährung gefunden haben, und dass an der Intensität dieser ihrer Schlafwirkung offensichtlich die Phenolkomponente beteiligt ist. So war es mir denn willkommen, dass sich mir im Laufe der letzten Jahre Gelegenheit bot, eine Reihe äknlicher, durch feste Verkettung bekannter Schlafmittelradikale mit dem Phenolrest neu aufgebauter Substanzen, die dem Laboratorium einer grossen chemischen Fabrik entstammten, einer pharmakologischen Prüfung zu unterziehen.

Im einzelnen handelt es sich um 4 recht verschiedenartige Substanzen: die erste derselben, Phenyl-di-(äthylsulfon)-propan (hier künftig als Phenyltrional (I) bezeichnet), ist ein Sulfonal, dessen beide Methylgruppen nicht wie im Tetronal durch 2 Aethylgruppen, sondern durch je einen Aethyl- und einen Phenylrest substituiert waren, also ein Körper, der sich vom Tetronal genau so unterscheidet, wie das Luminal vom Veronal. Die 3 anderen Stoffe leiten sich vom Nirvanol ab usw. sind es folgende Derivate desselben: 1) Das

nzwischen in den Handel gelangte Acetyl-Nirvanol (II); in welchem ein N des Hydantoinrings ein Acetylrest substituiert ist. 2) Ein Carbläthoxy-Nirvanol (III); hier findet ein Aethylurethanrest in einem Kern-N des Nirvanols seine Ergänzung. 3) Ein Dibrompropyl-Nirvanol (IV); in ihm ist ein Radikal an das Nirvanol angehängt, das sich bereits in mehreren aliphatischen Kombinationen als schlafverstärkend erwiesen hat.

Die Ergebnisse, die wir im Tierversuch mit diesen 4 Substanzen erzielten, waren nun durchaus überraschend.

Das Phenyltrional (I) erwies sich als eine Substanz mit starker pharmakologischer Wirkung, obwohl es in Wasser vollständig unlöslich ist. Die tödliche Grenzdosis (D. l.) lag für Kaninchen bei 1 g, die toxische Grenzdosis (D. t.) zw. 0,4 und 0,5 g; in einer gleichfalls recht ausgedehnten mit neuer Substanzprobe in Dorpat angestellten Versuchsreihe zwischen 0,2—0,5 g (D. l.) bzw. 0,15—0,2 (D. t.). Katzen waren auch in Göttingen bedeutend empfindlicher; für sie betrug die D. l. 0,25 g, die D. t. unter 0,1 g (z. B. ging eine Katze, der Fleisch eines an 1,0 g zugrunde gegangenen Kaninchens verfüttert worden war, noch unter charakteristischen Erscheinungen zugrunde).

Die Wirkungen dieses starken Agens waren nun aber von reinem Phenolcharakter. Die Katzen verfielen in eine morphinartige halluzinatorische Unruhe, an die sich schliesslich über eine Periode des Taumelns ein langes Krampfstadium anschloss, in dem sie selbst bei der 8-fachen D. l. erst nach mehr als 24 Std. eingingen, ohne stärkere Bewusstseinstrübung bis gegen das Ende hin.

Es handelt sich also um einen rein aromatischen Wirkungstypus der mit den Wirkungen des Phenols, ja sogar des Antipyrins vergleichbar ist. Das wurde ganz besonders durch Fiebersversuche deutlich. Bei experimentell (durch Injektion von Coli-, Typhus- oder Cholera vakzine, mehrmals auch durch Milch) erzeugtem Fieber wirkten bereits untertoxische Gaben kräftig senkend auf die erhöhte Körpertemperatur, die für mehrere Stunden oft um 1—1,5° C. herabgedrückt werden konnte; ja auch die normale Körpertemperatur des Kaninchens konnte schon durch derart niedrige Gaben bedeutend gesenkt werden.

Bei den 3 Nirvanolderivaten interessiert schon der quantitative Vergleich der Wirksamkeit mit derjenigen des Nirvanols selbst, denn auch dieses enthält schon die Phenylgruppe und die Substitution strebte ja offensichtlich eine Verstärkung der narkotischen Wirksamkeit an. Da ist es denn bemerkenswert, dass sich die D. l. der 3 Stoffe in der obengenannten Reihenfolge zu der D. l. des Nirvanols, diese als 1 gesetzt, verhielten etwa wie:

$$4 : 1,75 : > 6 : 1,$$

die D. t. etwa wie:

$$10 : 3 : > 48 : 1.$$

Alle 3 Stoffe sind in absoluten Zahlen schwächer wirksam als das Nirvanol selbst, das Dibrompropylderivat (II) so viel schwächer, dass die verfügbaren Mengen — wiewohl 48-fach grössere Dosen, als beim Nirvanol wirksam waren, versucht wurden, — nicht ausreichten, um überhaupt irgendeine Wirkung des Stoffes zu ermitteln. Viel wichtiger aber als die absolute Höhe der D. l. bzw. D. t. ist bei solchen Vergleichen der Spielraum zwischen eben beginnender Wirksamkeit und tödlicher Wirkung, die sog. Wirkungsbreite, am einfachsten dargestellt durch den Quotienten D. l. : D. t. Diese Wirkungsbreite der beiden ersten Nirvanolderivate (II u. III) verhält sich zu der des Nirvanols etwa wie:

$$2,5 : 1,7 : 4,$$

d. h. also, beide Substanzen sind trotzdem in absoluten Zahlen erst grössere Dosen wirksam bzw. giftig sind, doch gefährlicher und damit im exakten Sinne giftiger als Nirvanol.

Die Qualität der Wirkung der beiden Mittel II u. III liess, besonders beim Carbäthoxyderivat (III), noch deutlicher als beim Nirvanol selbst den phenolartigen Einschlag hervortreten; auch nahe bei der D. l. ist die Bewusstseinsbeeinträchtigung nur recht gering, die Lähmung vorwiegend motorisch, Taumeln und Erregung gehen ihr voraus und begleiten sie bis in den leicht störbaren Schlaf hinein. Auch ein starker Temperatursturz mahnt beim Carbäthoxyderivat an den Phenolcharakter, bei beiden Stoffen eine starke Erweiterung der peripheren Gefässe.

Wir sehen also, wie in der Sulfonalgruppe die Einführung des Phenylradikals, wiewohl sie in ganz analoger Weise erfolgt ist, wie in der Veronalgruppe, nicht zu einer Verstärkung der hypnotischen Wirkung führt, sondern im Gegenteil den ganzen Stoff in ein stark wirksames Antipyretikum mit Giftwirkung von reinem Phenoltypus umwandelt.

Beim Nirvanol sehen wir die Einführung eines so aussichtsreichen hypnoseverstärkenden Radikals wie des Dibrompropylrests (in IV) zu einer ungeheuren Abschwächung beider Wirkungen Anlass geben. Ganz analog schwächt, wenn auch in geringerem Umfang, die a priori recht aussichtsreiche Einführung des Urethanrests (in III) um das 3-fache, die Einführung des an sich weniger wirksamen Acetamidrests um das 10-fache. In beiden Fällen aber entstehen toxischere, therapeutisch weniger aussichtsreiche Verbindungen, denn ihre Wirkungsbreite ist gegenüber der des Nirvanols verringert, ihr narkotischer Charakter nicht ausgeprägter (Acetylnirvanol) oder sogar durch einen noch stärkeren Phenoleinschlag beeinträchtigt.

Diese Erfahrungen in der speziellen Frage nach der Bedeutung des Phenolradikals in Kombination mit Schlafmittelresten lehren also mit besonderem Nachdruck, wie wenig aus der chemischen Konstitution die pharmakologische Wirkung vorausbestimmbar ist. Wir können demnach nie genau voraussagen, ob eine solche Kombination zu einer rein narkotischen oder einer reinen Phenolwirkung des Produkts führt, oder ob und in welchem Verhältnis dieses etwa beide Wirkungstypen gemischt enthält. Alle drei Möglichkeiten sehen wir verwirklicht, ohne dass die blosse Betrachtung der Konstitution das im Experiment erwiesene Verhalten voraussehen liess. Und wenn sich die Propaganda neuer Mittel dieser Art, wie das insbesondere vor einigen Jahren bei dem Erscheinen des Phenoval, eines narkotisch kaum wirksamen Bromisovalerylphenetidins, geschah, einfach darauf aufbauen will, dass eine solche intramolekulare Addition der beiden Wirkungen (Antipyrese + Hypnose) aus der chemischen Betrachtung evident sei, so muss der ärztliche Abnehmer vor solchen Suggestionenversuchen ganz besonders auf der Hut sein.

Alle diese — leider im wesentlichen einer Uebersichtlichkeit entgegenarbeitenden — Feststellungen gelten vor allem für festere Bindungen beider Arten von Radikalen im Molekül, die im Organismus nicht so leicht gesprengt werden können. Bei lockeren, nach der Einverleibung bald zerfallenden Bindungen liegen die Verhältnisse günstiger. Hier lässt sich mit grösserer Berechtigung eine additive Wirkung beider Gruppen erwarten; aber bei solchen Verbindungen wie auch bei einfachen Gemischen je eines Repräsen-

tanten der beiden pharmakologischen Gruppen muss man dann das gegenseitige Mengenverhältnis von aromatischem und Schlafmittelanteil in Rechnung ziehen und sich klar machen, dass eine weit unterschwellige Narkotikumdosis neben einer kräftigen Antipyretikummenge sich kaum Geltung verschaffen kann (noch auch umgekehrt). Freilich kann auch in diesen Fällen in einer gegenseitigen, über das rein additive Verhalten hinausgehenden Wirkungsverstärkung (der sog. „Potenzierung“ mancher Arzneikombinationen) ein neues Moment entstehen; ob eine solche vorliegt, kann aber gleichfalls nur von Fall zu Fall auf Grund der experimentellen Prüfung entschieden werden, ohne dass allgemeine Gesetze die Laboratoriumsarbeit ersparen könnten.

Auch eine Berücksichtigung der physikalisch-chemischen Eigenschaften solcher neuer Mittel neben ihren chemisch-konstitutiven ermöglicht übrigens oft keine genauere Voraussage der pharmakologischen Wirkung; unser stark wirksames Phenyltrional ist z. B. ein in jedem wässrigen Medium äusserst schwer löslicher Körper, während auch bei unseren Nirvanolderivaten, die trotz abgeschwächter Wirkung z. T. in wässrigen Medien von der Alkaleszenz des Darmsafts recht gut löslich sind, Löslichkeit und Wirksamkeit nicht etwa parallel gehen.

Läbiräakimised. Diskussion.

Masing bittet um Auskunft, ob die wechselnde narkot. Wirkung phenolsubstituierter Verbindungen von den physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Verbindungen, speziell von dem Teilungsquotienten Wasser-Lipoide abhängen könne?

L. Kügelgen fragt, ob die Industrie und Pharmakologie in der Richtung guter Löslichkeit und reizloser Resorbierbarkeit von Schlafmitteln neue Erfolge zu verzeichnen hat? Diese Frage ist für den Praktiker sehr wichtig, um in der Psychiatrie von der Skopolaminverwendung möglichst freizukommen, welche Injektionen von den Kranken als sehr lästig empfunden werden.

Loewe: Der Teilungsquotient zwischen Lipoid und Wasser ist auch für die neuen Mittel nicht bekannt, es kann bekanntlich nicht geprüft werden. Physikalische Eigentümlichkeiten können für die beobachteten Unterschiede nicht angeschuldigt werden; Luminalnatrium ist gut löslich, „Phenylsulfonal“ unlöslich; trotzdem ist letzteres äusserst stark wirksam. Das von Herrn von Kügelgen erfragte Ideal des Schlafmittels für den Psychiater ist in dem Luminal recht gut verwirklicht. Vortr. konnte damit unter Ausschluss der Skopolaminspritze $\frac{1}{4}$ Jahr lang eine grosse unruhige Irrenstation erfolgreich versorgen.

ESTICA

A-16233

i 28859947