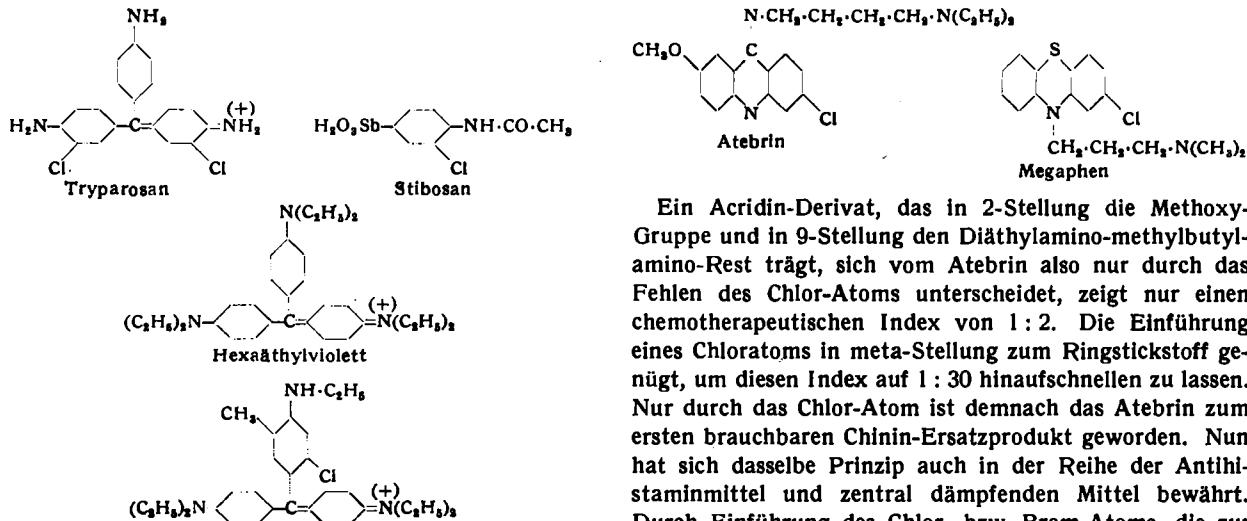


Henecka<sup>44)</sup> in Elberfeld u. a. auch so vorgenommen, daß sie zuerst unter alkalischer Katalyse Acrylnitril angelagert, die Cyan-Gruppe zur  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ -Gruppe reduziert und schließlich die primäre Amino-Gruppe dimethyliert haben.

#### Bedeutung der Stellung des Chlor-Atoms

Schon öfters vorher konnte die besondere Wichtigkeit der Chlor-Substitution in bestimmter Stellung für den therapeutischen Effekt nachgewiesen werden:



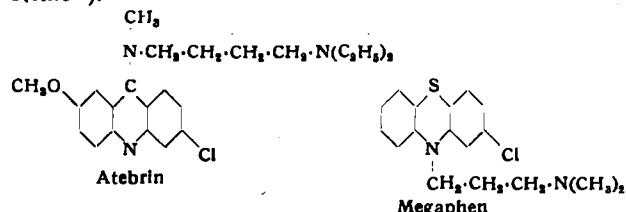
Zum ersten Male wohl bei den Triphenylmethan-Farbstoffen der Fuchsinsreihe, als Roehl<sup>45)</sup> beim Tryparasan (3,3'-Dichlor-parafuchsin) eine dem Chlor-freien Parafuchsin überlegene Wirkung beobachtete. Ähnliche Feststellungen konnten Uhlenhuth und Mitarbeiter an dem von Hans Schmidt hergestellten Stibosan (4-Acetylarnino-3-chlor-phenylstibinsäure) machen. Der Autor<sup>46)</sup> selbst hatte Gelegenheit, 1929 noch vor Auffindung des Atebrin

<sup>44)</sup> Zum DBP. angemeldet.

<sup>45)</sup> Z. Immunitätsforschg. exp. Therap. 1, 70 [1908]; Münchener Med. Wschr. 56, 152 [1909].

<sup>46)</sup> Medizin u. Chemie 3, 348 [1936].

zusammen mit Kikuth die *Trypanosoma-congolense*-Wirkung von Verbindungen der Kristallviolett-Reihe zu studieren. Dabei zeigte sich der Triphenylmethan-Farbstoff, der aus einem Mol 2-Chlor-4-monoäthylamino-5-methylbenzaldehyd und zwei Molen Diäthylanilin erhalten wird, dem Hexaäthylviolet bemerkenswert überlegen. Das Gleiche zeigen Malaria-Heilmittel der 9-Aminoacridin-Reihe<sup>47)</sup>.



Ein Acridin-Derivat, das in 2-Stellung die Methoxy-Gruppe und in 9-Stellung den Diäthylamino-methylbutylamino-Rest trägt, sich vom Atebrin also nur durch das Fehlen des Chlor-Atoms unterscheidet, zeigt nur einen chemotherapeutischen Index von 1 : 2. Die Einführung eines Chloratoms in meta-Stellung zum Ringstickstoff genügt, um diesen Index auf 1 : 30 hinaufzuschnellen zu lassen. Nur durch das Chlor-Atom ist demnach das Atebrin zum ersten brauchbaren Chinin-Ersatzprodukt geworden. Nun hat sich dasselbe Prinzip auch in der Reihe der Antihistaminmittel und zentral dämpfenden Mittel bewährt. Durch Einführung des Chlor- bzw. Brom-Atoms, die zur Synthese des Synpen, Hibernon, Chlorothen, Bromothen, Allercur und Chlortrimeton führte, konnte die Antihistamin-Wirkung um ein Mehrfaches gesteigert werden und es ist interessant, daß beim Megaphen das Chloratom in derselben Stellung zum Ringstickstoff sitzt, wie im Atebrin, wo es vielleicht durch Blockierung der 6-Stellung der Oxydation des Stoffes im Organismus entgegenwirkt. Man wird also zweckmäßig der Chlor-Substitution auch bei künftigen chemotherapeutischen Forschungsarbeiten besondere Beachtung schenken.

Eingeg. am 20. Januar 1954 [A 558]

## Über sympathomimetische Stoffe

Von Dr. W. GRAUBNER, Ingelheim/Rh.

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein

Sympathomimetica reizen das sympathische Nervensystem und wirken damit auf unwillkürliche Muskeln und Drüsen. So wurde bereits 1910 die Blutdruckerhöhung durch Adrenalin studiert; Arbeiten über die Ephedrin-Wirkung folgten. Die vermutlichen Auf- und Abbauwege dieser Stoffe im Körper werden am Adrenalin diskutiert. Unter den bisher untersuchten über 500 meist synthetisch erhaltenen Sympathomimetica fanden sich wertvolle Kreislaufmittel, Lokalanaesthetica und Asthmamittel. Besonderes Interesse verdienen aus der Verbindungsklasse entwickelte zentrale Stimulantien ohne eigentliche sympathomimetische Nebenwirkung. Über die Wirkungsweise und ihre Abhängigkeit von der Konstitution ist bei den Sympathomimetica erst wenig Sicheres bekannt.

#### Historischer Überblick

Jeder, der sich eingehender mit den Sympathomimetica beschäftigen will, muß zwangsläufig auf die klassisch gewordene Arbeit von Barger und Dale (1910) als Ausgangspunkt zurückgehen<sup>1)</sup>. Im Anschluß an die Entdeckung des Adrenalins in den ersten Jahren des Jahrhunderts erschienen einige Arbeiten über solche Adrenalin-Abkömmlinge, die durch die Synthese anfielen (Loewi und H. H. Meyer; Dakin, 1905), unter ihnen bereits das erst

vier Jahrzehnte später so wichtig gewordene Nor-Adrenalin oder Arterenol. Aber erst Dale untersuchte mehrere chemisch zusammengehörige Gruppen, die zum größten Teil von dem Chemiker Barger für diesen Zweck neu synthetisiert wurden. In dieser Arbeit schuf Dale auch den Begriff der Sympathomimetica, ausgehend von dem Befund Langleys (1901), daß man alle Wirkungen auf unwillkürliche Muskeln und Drüsen, die man durch Reizungen sympathischer Nerven erhält, mit Adrenalin nachahmen (griechisch „mimetikos“, „μιμητικός“) kann. Zwei wichtige, zum Teil später wieder vergessene Erkenntnisse tau-

<sup>1)</sup> Heute wieder leicht zugänglich in „Adventures in Physiology“ von M. H. Dale, London, 1953.

chen in dieser Arbeit zum ersten Male auf. Zur pharmakologischen Analyse eines Sympathomimetikums genügt nicht allein die Untersuchung des allerdings eindrucksvollen Symptoms, der Blutdruckerhöhung. Man muß auch all die anderen zahlreichen Möglichkeiten der sympathischen Beeinflussung von Organen berücksichtigen, um ein abgerundetes Bild zu erhalten. So kann z. B. Brenzkatechin, obwohl es eine Blutdruckerhöhung macht, nicht zu den Sympathomimetica gerechnet werden. *Dale* hat nun seine Substanzen nach diesem Gesichtspunkt an sehr vielen Versuchsmustern geprüft und dabei gesehen, daß die Wirkung auf die einzelnen Organe nicht immer parallel geht und daß zumindest die erregenden und hemmenden Qualitäten stark auseinanderfallen können. Trotzdem waren die Vorstellungen von der Wichtigkeit der Gefäßwirkung beim Adrenalin und von der einheitlichen Reaktion des sympathischen Nervensystems so übermächtig, daß diese klaren Erkenntnisse erst sehr viel später fruchtbar werden konnten.

Einen neuen Anstoß erhielt die Forschung auf diesem Gebiet durch die Entdeckung des Ephedrins durch *Carl F. Schmidt* und *K. K. Chen* (1924). Dieses Alkaloid einer in China viel verwandten Droge erweiterte infolge seiner chemischen Stabilität und guten peroralen Resorption die praktische Verwendbarkeit für Adrenalin-Indikationen erheblich, obwohl es in vieler Hinsicht stark vom Adrenalin abweicht. Die Suche nach stabileren Adrenalin-Derivaten wurde aber dadurch in Gang gebracht und hat nach und nach zu einer Überschwemmung von Substanzen mit sympathomimetischer Wirkung geführt, wie wir sie ja auf allen Teilgebieten der Arzneimittelchemie kennen. In der Tabelle I sind die wichtigsten Präparate zusammengestellt. Zu den ersten erfolgreichen Synthesen gehören „Sympatol“ und „Adrianol“<sup>2)</sup> (1927) (in USA Synephrine und Neo-Synephrine), bei denen die Seitenkette des Adrenalins nicht verändert wurde und statt zweier phenolischer Hydroxyl-Gruppen nur eine in p- bzw. in m-Stellung geblieben ist. Das Verdienst, die Sonderstellung dieser Verbindungen in vollem Umfange erkannt zu haben, gebührt dem allzufrüh verstorbenen Pharmakologen *Paul Trendelenburg* (1930) und seinen beiden Schülern, *Kuschinsky* (1930) und *Gremels* (1933–1937). Die Tatsache, daß die Beeinflussung der Gefäße zugunsten des Herzens zurücktrat und damit eine gleichmäßige Wirkung auf Herz und Kreislaufperipherie erzielt werden konnte, erlaubte eine viel breitere Verwendungsmöglichkeit, als es bei Adrenalin der Fall war. Später folgte eine große Zahl von Synthesen, unter denen in Deutschland vor allem die von *Schaumann* (1930) untersuchten Oxy-Ephedrine (Suprifen, Icoral B) und das von *Rein* (1937) zuerst beschriebene 1-(4-Oxyphenyl)-2-methylamino-propan (Veritol, Pholedrin), in USA das 1-(4-Oxyphenyl)-2-amino-propan (Paredrin 1933), in Frankreich das Nor-Ephedrin (Pressedrin 1938, in USA Propadrin), in England das 1-Phenyl-2-methylamino-propan (Methedrin 1938, in Deutschland Pervitin) als allgemeine Anregungsmittel für den Kreislauf (Kollaps und Hypotonie) genannt werden können.

Einen entscheidenden theoretischen Fortschritt nach so vielen Varianten brachte die pharmakologische Arbeit von *K. Unna* aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien. 1937 hatten *Blaschko* und *Richter* auf die Bedeutung der Aminoxydase für den Abbau von Adrenalin-Substanzen hingewiesen. Es lag deshalb nahe, durch Variationen am Stickstoff die Reaktionen des Fermentes

an dieser Stelle zu erschweren. Es wurden deshalb homologe Reihen von Sympatol und Adrianol synthetisiert und pharmakologisch nach dem Vorbild von *P. Trendelenburg* geprüft. Das erstaunliche Ergebnis bestand darin, daß die Wirkung auf die peripheren Gefäße mit zunehmender Alkylierung schnell abnahm, ja sogar in eine ausgesprochene Blutdrucksenkung bei n-Butyl-nor-Sympatol (Vasculat) umschlug, aber die Wirkung auf das Herz weitgehend erhalten blieb. In der Adrianol-Reihe zeigte sich das besonders schön beim Äthyl-nor-Adrianol (Effortil), das oben- dren noch bei ausgezeichneter peroraler Resorption eine besonders lang anhaltende Wirkung hatte. Aus diesen Untersuchungen ging hervor, daß bei den verschiedenen Sympathomimetika die Wirkung auf die einzelnen Organsysteme völlig auseinanderfallen kann, wie ja schon *Dale* angenommen hatte. Da nun ein dringendes Bedürfnis bestand für ein Präparat, das die gute antiasthmatische Wirkung des Adrenalins, aber nicht dessen blutdrucksteigernde Eigenschaft haben sollte, wurden auch die Homologen des Adrenalins zur pharmakologischen Prüfung gegeben, nachdem vorher von *Konzett* und *Rössler* eine Methode ausgearbeitet worden war, die eine genügend genaue vergleichende Messung erlaubte. Das Ergebnis war das Aludrin (1940) (Isuprel in USA), ein Isopropyl-nor-Adrenalin, „a most interesting discovery“, wie *Dale* es in einer ergänzenden Bemerkung zu seiner Arbeit nennt. Nach dem Kriege hat dann Nor-Adrenalin, das alte Arterenol, aus theoretischen Gründen größtes Interesse gewonnen und auch praktisch Bedeutung erlangt (*U. S. v. Euler*, *P. Holtz*). Die Tatsache, daß es das einzige Sympathomimetikum ist, das Adrenalin hinsichtlich der Blutdruckwirkung übertrifft, hätte eigentlich schon längst die Aufmerksamkeit auf Nor-Adrenalin lenken müssen.

Dieser historische Überblick ist so knapp wie möglich gehalten worden und weist deshalb Lücken auf. In den Jahren nach dem Kriege, als die Arbeitsmöglichkeiten sehr beschränkt waren, haben *O. Thomä* und *L. Cedl* (C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rh.) ihre freie Zeit dazu benutzt, aus der Literatur alle Sympathikus-Wirkstoffe zusammenzustellen, und haben dabei über 500 Substanzen registrieren können. Die gleiche Zahl gibt auch *Bovet* als Schätzung in seinem Buch „Medicaments du système nerveux végétatif“, Basel 1948, an. Ohne diese gewaltige Vorarbeit wäre eine solche Übersicht kaum möglich gewesen, und auch im folgenden wird vielfach auf diese Arbeit Bezug genommen werden.

#### Körpereigene Sympathikus-Wirkstoffe

Das Adrenalin wurde in den Nebennieren so früh entdeckt, daß lange Zeit die wirkliche Bedeutung dieses Fundes nur von einzelnen, ihrer Zeit weit voraus eilenden Geistern erkannt wurde. Ungewöhnlich große Mengen Adrenalin sind in den Nebennieren gestapelt, beim Menschen etwa 10 mg; diese Dosis ist für den Menschen sicher tödlich, was einmal den verstorbenen Pharmakologen *Haffner* in einem Vortrag über tierische Gifte dazu verführte, auch den Menschen zu den giftigen Tieren zu zählen. Selbstvergiftungen mit Adrenalin sind bei Nebennieren-Geschwüsten, sog. Phaeochromocytomen, seit langem bekannt. Die Bedeutung des Adrenalins als Überträgerstoff der Nervenreizung auf das Erfolgsorgan wurde schon 1904 ganz klar von *Elliot* geäußert, später wurde von *Dixon* (1907) noch einmal eine solche Theorie für den Vagus ausgesprochen, aber allgemein abgelehnt, auch von *Dale* (1910). Erst die Entdeckung des „Vagusstoffes“ Acetylcholin und des „Acceleransstoffes“ durch *Loewi* (1921) ebnete den Weg für diese revolutionäre Vorstellung, die Jahrzehntelang

<sup>2)</sup> Bei zahlreichen in diesem Beitrag genannten Substanzbezeichnungen handelt es sich um geschützte Warenzeichen.

mit dem heftigsten Widerstand der Elektrophysiologen zu kämpfen hatte. Schritt für Schritt wurde die Ähnlichkeit des Acceleransstoffes mit Adrenalin nachgewiesen (*Cannon, Bacq*), wenn auch durch Experimente am Ganztier *Cannon* und seine Schule (*Rosenblueth*) zwei verschiedene Wirkstoffe, Sympathin E (excitatorisch) und Sympathin J (inhibitorisch), wahrscheinlich gemacht haben. Erst *U. S. v. Euler* und *P. Holtz* haben ab 1946 in mehreren schönen Arbeiten Sympathin J als Nor-Adrenalin oder Arterenol nachweisen können. Es ist der zweite, sogar wichtigere körpereigene Sympathikus-Wirkstoff\*).

Einige weitere Amine, die im Organismus vorkommen, haben nahe Zusammenhänge mit Aminosäuren. An erster Stelle ist hier das Serotonin zu nennen, um dessen Erforschung und Aufklärung sich *Erspamer* (Bari) verdient gemacht hat. Serotonin ist 5-Hydroxytryptamin, läßt sich aus 5-Hydroxytryptophan ableiten und außer im Speichel und Hautsekret verschiedener Tiere auch im menschlichen Blut nachweisen. Seine Bedeutung für den Organismus bei der Blutgerinnung (Gefäßkontraktion) oder Nierenregulation (Kontraktion des Vas afferens des Glomerulus) ist noch Gegenstand der Forschung<sup>3</sup>). Auch zwei andere Eiweiß-Spaltprodukte, das Tyramin aus Tyrosin und das Phenyläthylamin aus Phenylalanin, haben schwache sympathomimetische Eigenschaften, die aber ohne physiologische Bedeutung sind.

### Verhalten im Stoffwechsel

Aus zahlreichen Einzeluntersuchungen läßt sich mit großer Sicherheit schließen, daß die Muttersubstanz von Adrenalin und Nor-Adrenalin im Organismus das Phenylalanin ist. Als Zwischenstationen sind 4-Hydroxy-phenylalanin (Tyrosin) und 3,4-Dihydroxy-phenylalanin (Dopa) anzunehmen, aus dem nach *P. Holtz* durch die Dopa-Decarboxylase das Hydroxytyramin als Vorstufe zum Arterenol und Adrenalin entsteht. Der Prozeß ist so genau bekannt, daß man zahlreiche Versuche unternommen hat, diese Reaktionskette zu stören, um dadurch den Spiegel der pressorischen Amine im Blut zu senken. Hemmung der Dopa-Decarboxylase oder seines Coenzyms, Pyridoxalphosphorsäure, durch Strukturanaloge wurde versucht<sup>4</sup>). Durch Isotopenzufuhr und Nachweis der Isotopen im kristallisierten Adrenalin der Nebenniere konnte der angegebene Syntheseweg bestätigt werden (*Gruin* und *Delluva*, 1947). Der früher gelegentlich aufgetauchte Gedanke, daß Sympatol zu den Vorstufen des Adrenalins gehören könnte, erscheint unwahrscheinlich, da die Dopa-Decarboxylase Tyrosin und Substanzen mit nur einer Hydroxyl-Gruppe in p-Stellung nicht angreifen kann. Immerhin wird von *Blaschko* (1950) Nor-Sympatol als Vorstufe zum Nor-Adrenalin diskutiert. Der nächste Verwandte des Sympatol, der bisher in der Natur gefunden wurde, ist das Oktopamin (Nor-Sympatol) in den Ohrspeicheldrüsen der Tintenfische (Oktopoden) (*Erspamer*).

Der Abbau des Adrenalins, ein umfangreiches Kapitel, ist zuletzt eingehend dargestellt von *Hartung*<sup>5</sup>) und *Blaschko*<sup>6</sup>). Die unbezweifelbare Abschwächung vieler, wenn auch nicht aller pressorischen Amine in der Leber (*Elliot*, 1905, *P. Trendelenburg*, 1929), ließ ein spezifisches

\* ) Vor kurzem hat die englische Pharmakologin, *Mary F. Lackett*, im *Journal of Physiology* 124, 20 [1954] (From the Proceedings of the Physiological Society, 24. April 1954), Demonstrations, mitgeteilt, daß sie in der Nebenniere der Katze Isopropyl-Nor-Adrenalin (Aludrin) sowohl papierchromatographisch als auch pharmakologisch nachgewiesen hat, und zwar in einer Menge, die bei der hohen Wirksamkeit dieser Substanz durchaus für eine physiologische Bedeutung spricht.

<sup>3</sup>) Übersicht und Literatur in *Dtsch. med. Wschr.* 78, 1447 [1953].  
<sup>4</sup>) *Martin*: „*Biological Antagonism*“, Philadelphia 1951.

<sup>5</sup>) *Ann. Rev. Biochemistry* 75, 593 [1946].  
<sup>6</sup>) *Pharmacol. Rev.* 4, 415 [1952].

Ferment vermuten, die Aminoxydase, die in vitro unter Aldehyd-Bildung Ammoniak abspaltet (*Blaschko, Richter, Schlossmann* 1937). Die bekannte rotbraune Verfärbung vieler pressorischer Amine bei Autoxydation oder Behandlung mit Oxydationsmitteln wurde ebenfalls von *Richter* und *Blaschko* 1937 aufgeklärt. Es bildet sich das sehr instabile Adrenochrom, das sich schnell zu undefinierten Melanin-Pigmenten verändert. Diese Oxydation wurde von *Bacq* und *Heirman* (1937–1940) weiter verfolgt und ein depressorisches Reaktionsprodukt, Adrenoxin (*adrénaline oxydée inhibitrice*) beschrieben. Da es chemisch nicht aufgeklärt werden konnte, konnten sich die Nachuntersucher nicht einig werden. Adrenochrom soll sich nach *Roskam* und *Derouaux* (1939) auch im Organismus bilden und für die hämostatische Wirkung des Adrenalins verantwortlich sein. Es wurde in stabilisierter Form als Semicarbazone unter dem Namen „Adrenoxyd“ auch klinisch verwendet. Mehrere weitere Redoxsysteme wie Phenolase, Cytochrome, Ascorbinsäure-Dehydroascorbinsäure, Acetaldehyd usw. können pressorische Amine inaktivieren. Alle diese Untersuchungen mögen theoretisch interessant sein, für den Menschen treffen sie höchstens in ganz geringem Umfange zu. *Richter* selbst hat an der Bedeutung der Aminoxydase Zweifel bekommen, da die Inaktivierung mehrere Stunden braucht, aber im Organismus sehr viel schneller, in Bruchteilen von Minuten, vorstatten geht. Versuche von ihm und anderen während des Krieges haben einwandfrei ergeben, daß L- und D-Adrenalin, Epinin, Corbasil, Ephedrin, Desoxyephedrin, L- und D-Benzodrin oral und intravenös mit gewissen zeitlichen Unterschieden und quantitativen Schwankungen entweder unverändert oder als Schwefelsäureester zu rund 40–70% im Urin wieder erscheinen. Insbesondere konnte das Endprodukt der vegetativen Desaminierung aus Adrenalin, die Protokatechusäure, wie einmal irrtümlich behauptet wurde, niemals gefunden werden. Interessant ist, daß auch gelegentlich die Konzentrationen in Blut und Urin gleichzeitig bestimmt wurden, wobei die Urinkonzentration etwa 5 mal höher war. Die Bedeutung all der Enzymreaktionen in vitro dürfte danach, wenn überhaupt, nur sehr untergeordnet sein. Indirekt können sie vielleicht auf den Sulfurierungsprozeß in der Leber einen hemmenden oder fördernden Einfluß ausüben.

In diesen Zusammenhang gehören auch die Blutspiegelbestimmungen des Adrenalins. Viele Fehlschläge und Irrtümer machen dieses Thema zu einem sehr unerfreulichen Kapitel. Der Autor, der sich zuletzt damit beschäftigt hat, *Weil-Malherbe*, gibt bei Normalen eine Konzentration von 3 γ/l im venösen Blutes an.

### Einteilung der Sympathomimetica

Die einfachsten Sympathomimetica lassen sich auf das Phenyläthylamin zurückführen. Diejenigen Substanzen, die praktische Bedeutung — vorübergehend oder auch heute noch — bekommen haben, zeigt Tabelle 1, die Substanzen mit zwei phenolischen Hydroxyl-Gruppen in der ersten Abteilung, die mit einer in der zweiten und die ohne Hydroxyl-Gruppen in der dritten. In der ersten Gruppe finden sich vorwiegend Mittel zur Lokalanästhesie und zur Asthma-Behandlung, in der zweiten überwiegen die Kreislaufmittel, während in der dritten wieder mehr Präparate zur Kapillarkontraktion und Asthma-Behandlung vorkommen. Überschneidungen sind nicht selten und hängen von Zufälligkeiten ab. Zum Beispiel findet Adrianol = Neo-Synephrine in Europa wie in Amerika zur Vasokonstriktion der Nasenschleimhaut und der Bindehaut ausgedehnte Verwendung, als Kreislauf-

N a m e n												
deutsch	amerikanisch	Council-Name	OH	OH		H	OH	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
Adrenalin Arterenol Epinin Stryphnon Corbasil	Kephrine Cobefrin Methadren	Epinephrine 1-nor-Epinephrine	OH	OH		H	OH	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
			OH	OH		H	OH	H	H	H	H	H
			OH	OH		H	O	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
			OH	OH		H	OH	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
			OH	OH		H	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
						H	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
Aludrin	Isuprel	Isoprenalin	OH	OH		H	OH	H	H	H	-CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
	Neo-Isuprel		OH	OH		H	OH	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
Tyramin Sympatol Adrianol Effortil Vascuitat	Tyramine Synephrine Neo-Synephrine	Phenylephrine	H	H		H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
Dilatol			HO	H		H	OH	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
Suprifen	Paredrine		H	OH		H	OH	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Veritol Icoral B	Pholedrine		HO	H		H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
Ephedrin Nor-Ephedrin Isalon	Propadrine		H	H		H	OH	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
Pervitin	Benzedrine Methedrine Vonendrine Wyamine Orthoxine	Amphetamine Methyl-Amphetamine Mephentermine Methoxyphenamine	H	H		H	OH	H	CH <sub>3</sub>	H	H	
			H	H		H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	
			H	H		H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	
			H	H	o-Methoxy	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
			H	H		H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	

Tabelle I

mittel aber nur in Amerika, weil es sich bei den großen Sympathektomien nach *Smithwick* und *Peet*, die in Europa selten oder gar nicht ausgeführt werden, gut bewährt hat.

In der dritten Gruppe taucht beim Ephedrin eine ganz neue Eigenschaft auf, die zentrale Erregung. Sie wurde zuerst von *Alles* (1933) beim Benzedrin beschrieben, nachdem dieses schon seit 1928 als Vasokonstriktor in der Rhinologie gebraucht wurde. Diese zentrale Erregung wirkt sich beim Menschen vorwiegend in einer Steigerung der psychischen Aktivität aus und fand bei psychiatrischen Erkrankungen, zuerst bei Narkolepsie, dann bei Depressionen, ausgedehnte Verwendung. Noch etwas stärker wirkt Pervitin, ein Methyl-Benzedrin. Irgendeine körpereigene Substanz mit ähnlicher Wirkung ist noch nicht bekannt geworden, obwohl es sie eigentlich geben müßte, da die Wirkungsweise noch im Bereich des Physiologischen liegt. Mißbräuchliche Verwendung, vor allem bei überarbeiteten, überbeanspruchten Menschen hat dazu geführt, daß die beiden Präparate 1940 in Deutschland, nicht in anderen Ländern, unter verschärften Rezeptzwang gestellt wurden, obwohl diese Notwendigkeit keineswegs von allen Ärzten anerkannt wurde. Eher wurde ihre starke sympathomimetische Wirkung als störend empfunden. So schreibt *Eichholz* am Ende einer umfassenden Darstellung dieser Arzneimittelgruppe<sup>7)</sup>: „Daher sind für den Pharmakologen die heutigen Weckamine Benzedrin und Pervitin nur ein Notbehelf, und es sollte unseren Chemikern leicht möglich sein, uns ein zentrales Stimulans ohne sympathomimetische Nebenwirkungen zu verschaffen“. Dieser Wunsch ist offenbar ungehört verhallt, scheint aber in allernächster Zeit doch noch in Erfüllung zu gehen. Seit einigen Jahren wird nämlich in den Laboratorien der Fa. C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, an einer neuen interessanten Verbindungsklasse gearbeitet, die da-

durch zustande gekommen ist, daß die Seitenkette der Aralkylamine zu einem Ring, dem Tetrahydro-oxazin (Morpholin), geschlossen werden konnte. Bis jetzt ließ sich eine Adrenalin-ähnliche Substanz, 2-(3,4-Dioxyphe-nyl)tetrahydro-1,4-oxazin und ein 2-Phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxazin daraus entwickeln. Die zweite wurde unter dem Namen „Preludin“ als Appetitzügler und Antidepressivum eingeführt und zeigt keinerlei sympathomimetische Eigenschaften mehr.

Bleibt man in der Nachbarschaft der Phenylalkylamine, so lassen sich in engem Rahmen gewisse Gesetzmäßigkeiten zwischen Konstitution und Wirkung aufstellen. Niemand wird jedoch z. B. erklären können, warum von allen geraden oder verzweigten Alkyl-Substituenten am Stickstoff des Adrenalins gerade die Isopropyl-Gruppe die stärkste, weder vom Adrenalin noch irgend einem anderen Derivat erreichte, bronchialerweiternde Wirkung zeigt. Auch eine andere Versuchsserie der eigenen Laboratorien<sup>8)</sup>, Adrenalin-Derivate am 2-C-Atom mit Thiosulfonsäuren zu substituieren, hatte zwar in vereinzelten Fällen die beabsichtigte Wirkungsverlängerung zur Folge (*Wick*, 1948), aber eine verwendbare Regel ließ sich aus den Ergebnissen nicht ableiten. Auch zwei Pflanzenalkaloide, die ihrer Struktur nach noch in die Phenyl-äthylamin-Gruppe gehören, fallen völlig aus der Reihe. Mezcalin, 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-aminoäthan, macht sehr eigenartige Rauschzustände mit intensiven Halluzinationen, ein Betäubungsmittel für die Feste mexikanischer Indianer. Hordenin, 1-(4-Oxyphenyl)-2-dimethylaminoäthan, zuerst aus Gerste isoliert, aber zufällig auch in der gleichen Droge wie Mezcalin nachgewiesen, dem *Anhalonium Lewinii*, hat neben schwachen Adrenalin-Eigenschaften auch ganglienerregende Wirkung wie Nicotin. Solche Beispiele überraschender Eigenschaften ließen sich beliebig vermehren.

<sup>7)</sup> Vgl. diese Ztschr. 53, 517 [1940].

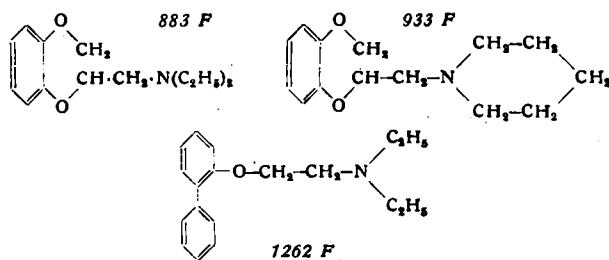
<sup>8)</sup> *Bretschneider*, Mh. Chemie 81, 385 [1950].

Auch außerhalb des Kreises der Phenylalkylamine gibt es Gruppen von Sympathomimetica, von denen einige praktische Bedeutung bekommen haben. Aufgezählt seien aus der Gruppe der aliphatischen Amine einer bestimmten Kettenlänge Octinum (6-Methylamino-2-methyl-hepten-2), Tuamin (2-Aminoheptan) und Oenethyl (2-Methyl-amino-heptan) sowie aus Imidazolin-Derivaten Privin (2-(Naphthyl-[1']-methyl)-imidazolin), Phe-drazin (2-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-imidazolin) und Regitin (2-(N'-p-tolyl-N'-m-hydroxyphenyl-amino-methyl)-imidazolin).

### Verstärkung und Abschwächung der Sympathomimetica

Wohl kaum ein Gebiet der Pharmakologie ist so viel bearbeitet worden wie die Blutdrucksteigerung nach Adrenalin. Schon Dale (1906) fand die berühmt gewordene Blutdruckumkehr nach Ergotamin, Fröhlich und Löwi (1910) entdeckten die Cocain-Verstärkung. Es wäre verwirrend, alle Untersuchungen aufzuzählen bis zur Aufhebung der Adrenalin-Abschwächung nach kleinen Dosen Aludrin durch hohe Dosen Aludrin (Coret und van Dyke, 1949), ein Vorgang, der sogar eines eigenen Namens, Tapenolyse (griechisch: ταπενώ — erniedrigen) gewürdigt wurde. Die Blockierung des L-Adrenalin durch das praktisch unwirksame D-Adrenalin war schon Abderhalden (1909) bekannt; warum D-Sympatol sich ähnlich verhält, nicht aber D-Adrianol, bleibt unerklärt (Modern und Thienes, 1936). Überhaupt überwiegt auf diesem Gebiet die Freude an der Deutung die meist spärlichen experimentellen Befunde. Eine Ausnahme ist die durch viele Tatsachen gut begründete Annahme Gaddums (1938), daß die Adrenalin-Verstärkung durch Ephedrin auf einer Hemmung der Aminoxydase beruhe. Durch neue Befunde sind erhebliche Zweifel an dieser einleuchtenden Hypothese entstanden, vor allem hat — wie schon berichtet — die Aminoxydase-Wirkung in vivo stark an Bedeutung verloren. Die Adrenalin-Verstärkung durch Spartein wurde durch Graubner und Kraus (1937) eingehend analysiert und sowohl eine Wirkung in der Peripherie als auch eine Beeinflussung durch das Zentralnervensystem ausgeschlossen, wohl aber eine Beteiligung der Nebenniere und des Splanchnikus-Gebietes wahrscheinlich gemacht.

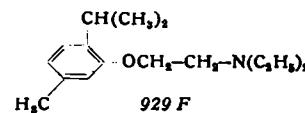
Seit der Entdeckung der Ergotamin-Umkehr ist die Zahl der natürlichen und synthetischen Sympatholytica ins Uferlose gestiegen, weil die sicher nur zum geringsten Teil richtige Gleichung: Blutdruckerkrankung = erhöhter Adrenalin-Spiegel ein hohes therapeutisches Ziel vorgaukelte. Die Alkaloide aus dem Mutterkorn sowie Yohimbin und Corynanthin sind gute Sympatholytica, aber therapeutisch umstritten, die bei Hypertonie sicher wirksamen Rauwolfia-Alkaloide, obwohl chemisch dem Yohimbin und Corynanthin nahestehend, aber keine Sympatholytica. Die synthetischen Produkte, an der Spitze die Benzodioxane Fournaus und Bovets, 883 F oder Prosympal, 933 F, 1262 F oder Dacorène, sind nach dem Verdrängungs-Prinzip entstanden, indem man zwischen die Seitenkette und den Ring Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel



einschob und so zu Phenoxy-äthylaminen, Phenyl-äthylen-diaminen und Phenyl-thioäthylaminen kam.

Keinem dieser zahlreichen Derivate war der gewünschte Erfolg beschieden. Auch das irreversibel wirkende Dibenamin (N-N-dibenzyl-β-chloräthylamin) von Nickerson (1947), das aus der Kampf-gas-Chemie stammt und 7–10 Tage lang wirkt, hat für die praktische Verwendung zu viel Nebenwirkungen. Ein milder wirkendes Derivat Dibenzylidine (N-Phenoxyisopropyl-N-benzyl-β-chloräthylamine) befindet sich noch in der Erprobung. Auch hier gibt es wieder unerklärliche Ausnahmen, da z. B. der Adrenalin-Effekt am Herzen durch Dibenamin nicht beeinflußt wird.

Wie es gelegentlich in der Arzneimittelchemie vorkommt, trug die große chemische und pharmakologische Arbeit an den Fournau-Substanzen an einer ganz anderen Stelle ihre Früchte. Eine von ihnen, 929 F, Thymoxyäthyl-diäthylamin, wurde nämlich unversehens zum Stammvater aller Antihistamine<sup>a)</sup>.



### Bedeutung des sympathischen Nervensystems

Das sympathische Nervensystem ist evolutionsgeschichtlich sehr viel jünger und in der Tierreihe sehr viel später nachweisbar als das parasympathische. Es entsteht erst bei den höheren Fischen, als es notwendig wird, Höchstleistungen hervorzubringen. Es ist nicht lebensnotwendig — eine Zusatzapparatur — und kann auch beim Menschen zum größten Teil operativ ohne besonderen Schaden entfernt werden (Büssemaker, 1949). Schon daraus läßt sich folgern, daß die Vorstellung von der antagonistischen Funktion beider Systeme nur bedingt richtig sein kann. Cannon hat die Aufgabe des Sympathikus dahin definiert, daß er eine Notfallsfunktion versehen soll. Houssay und Cannon haben auch den hierfür notwendigen Mechanismus der Hormonausschüttung aus der Nebenniere entdeckt und seine Bedingungen studiert. Fast jedem Laien geläufig sind ja die körperlichen Folgen eines Schrecks, die mit einer Überdosierung von Adrenalin identisch sind: Herzschlag, Zittern, kalter Schweiß und Gänsehaut. Das Gefühl der Angst ist bei der Adrenalin-Ausschüttung natürlich primär, bei einer Adrenalin-Vergiftung stellt es sich aber beinahe regelmäßig zusammen mit den körperlichen Symptomen ein. Bei Gefahr werden also die für den Angriff oder die Flucht notwendigen Funktionen durch diesen Mechanismus aktiviert, was sich leicht im einzelnen ausführen ließe. Von Cannon stammt aber auch ein für das gesamte autonome Nervensystem gelgender Begriff, der sich für die weitere Forschung als sehr fruchtbar erwiesen hat (v. Brücke): Die Homoiostase oder Sicherungsfunktion. Gemeint ist damit die Regulation und Anpassung der Lebensvorgänge, vor allem des Kreislaufs, auf eine mittlere Ebene, die nach störenden exogenen Reizen immer wieder erreicht wird. Aufgabe des Arztes muß es sein und bleiben, diese Regulation zu erleichtern und zu unterstützen. Die moderne Arzneimittelchemie hat ihm hierfür vielleicht zu viel Möglichkeiten in die Hand gegeben. Wenn er aber auch nur einige wenige dieser medikamentösen „Zauberkugeln“ nach einem gern zitierten Wort Paul Ehrlichs richtig handhaben kann, war die entsagungsvolle, vielverkannte Mühe des synthetisch arbeitenden Chemikers nicht vergebens.

Eingeg. am 19. März 1954 [A 564]

<sup>a)</sup> Vgl. den Beitrag von F. Mietzsch: „Die Entwicklung der Antihistaminmittel und zentral dämpfenden Mittel“, diese Ztschr. 66, 363 [1954].