

NARKOTISCHE WIRKSAMKEIT UND GEWEBSVERTEILUNG DER OPTISCHEN ANTIPODEN DES PENTOBARBITALS BEI DER RATTE

H. BÜCH, W. GRUND, W. BUZELLO und W. RUMMEL

Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität des Saarlandes,
665 Homburg, Deutschland

(Received 4 November 1968; accepted 20 November 1968)

Abstract—Sleeping time in rats indicates that (–)-pentobarbital is four times more potent as an anaesthetic than its (+)-isomer. (Three min after i.v. application of the (+)-antipode the concentration of pentobarbital in brain tissue is 40 per cent higher than after application of the (–)-isomer. Measurement of pentobarbital distribution in serum, brain and liver between phenobarbital pretreated and non pretreated rats indicates that the (–)-antipode of pentobarbital is more rapidly inactivated.

VORAUSGEHENDE Untersuchungen mit den optischen Isomeren von Hexobarbital¹ und Methylphenobarbital² haben gezeigt, daß bei beiden Barbituraten, bei denen jeweils infolge Methylierung eines Stickstoffs C-5 zum Asymmetriezentrum wird, das (+)-Isomere im Gehirn angereichert und auch rascher als das (–)-Isomere metabolisch eliminiert wird. Die Prüfung der narkotischen Wirksamkeit hingegen ergab, daß beim Hexobarbital die (+)-, beim Methylphenobarbital jedoch die (–)-Form stärker narkotisch wirksam ist. Auch beim Thiohexobarbital ist in Analogie zum Hexobarbital der (+)-, bei der N-Methyl-5-cyclohexenyl-äthylbarbitursäure jedoch der (–)-Antipode der narkotisch wirksamere.³

Das von Knabe^{4,5} ausgearbeitete Verfahren der Racematspaltung von Barbituraten ermöglicht nicht nur die Trennung von Derivaten mit einem Asymmetriezentrum im Ring, sondern es können in gleicher Weise auch Racemate solcher Barbiturate getrennt werden, deren Asymmetriezentrum in der Seitenkette liegt, wie z.B. Pentobarbital oder Vinylbitalum.

Im folgenden wird über Untersuchungen an der Ratte mit den beiden optischen Antipoden des Pentobarbitals* berichtet.

METHODE

Verwendet wurden weibliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 150–200 g. Die Pentobarbital-Antipoden wurden mit äquimolaren Mengen Natronlauge versetzt und mit 0.9% NaCl so weit verdünnt, daß 1% Lösungen vorlagen, die intravenös in eine Schwanzvene injiziert wurden (Dauer 5 sec).

Zur Messung der narkotischen Wirksamkeit wurde die Zeit vom Beginn der Injektion bis zum Einsetzen der Seitenlage gemessen (Einschlafzeit). Ferner wurde die Schlafdauer, d.h. die Zeit vom Einsetzen der Seitenlage bis zur Rückkehr der Stell- und Haltereфлекse, bestimmt.

* Für die Überlassung der optischen Antipoden des Pentobarbitals sind wir Herrn Prof. Dr. J. Knabe zu Dank verpflichtet.

Zur Bestimmung der Pentobarbital-Konzentration in Serum, Gehirn und Leber wurde eine bereits für Methylphenobarbital beschriebene Methode benützt.²

Das Vorgehen bei der Induktion mit Phenobarbital ist ebenfalls schon an anderer Stelle angegeben.^{1,2}

RESULTATE

Nach iv.—Applikation von 25 mg/kg (+)- bzw. (—)-Pentobarbital ($[\alpha]_{589}^{24} + 7, 8^\circ$ bzw. $-10,6^\circ$) an weibliche Wistar-Ratten ergeben sich bei der Prüfung der narkotischen Wirksamkeit zwischen den Isomeren große Unterschiede (Tabelle 1). Die Tiere, denen der (—)-Antipode verabreicht wurde, nehmen sofort, die anderen jedoch, die das (+)-Isomere bekamen, erst nach 180 sec Seitenlage ein. Noch deutlicher ist der Unterschied bei der Schlafdauer, die sich nach (—) über fast 4 Stunden nach (+)-Pentobarbital jedoch nur über etwa 1 Stunde erstreckt.

Als nächstes interessierte die Frage nach dem Verhalten der beiden Antipoden hinsichtlich Verteilung und metabolischer Elimination. Die bei i.v.-Verabreichung von 50 mg/kg (+)- bzw. (—)-Pentobarbital nach 3 min in Serum, Gehirn und Leber gemessenen Pentobarbital-Konzentrationen sind in Abb. 1 wiedergegeben. Bereits 3 min nach der i.v.-Injektion ist Pentobarbital in Gehirn und Leber gegenüber der

TABELLE 1. NARKOTISCHE WIRKSAMKEIT DER PENTOBARBITAL-ISOMERE NACH 25 mg/kg i.v.

Optische Drehung	$[\alpha]_{589}^{24}$	$+7.8^\circ$	-10.6°
Einschlafzeit*	(sec)	180 ± 30	sofort
Schlafdauer†	(min)	54 ± 15	232 ± 14
		$P < 0.001$	
n		6	6

* = Zeit vom Beginn der Injektion bis zum Verlust der Stell- und Haltere reflexe.

† = Dauer der Seitenlage.

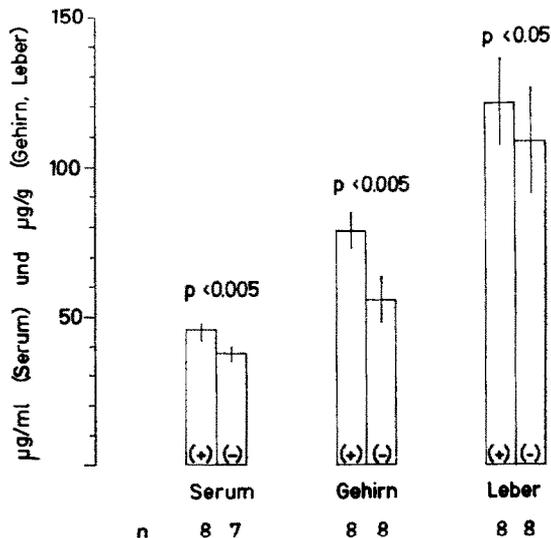


ABB. 1. Pentobarbital-Konzentration in Serum, Gehirn und Leber 3 min nach Injektion von 50 mg/kg (+)-bzw. (—)-Pentobarbital i.v. bei nichtinduzierten Ratten.

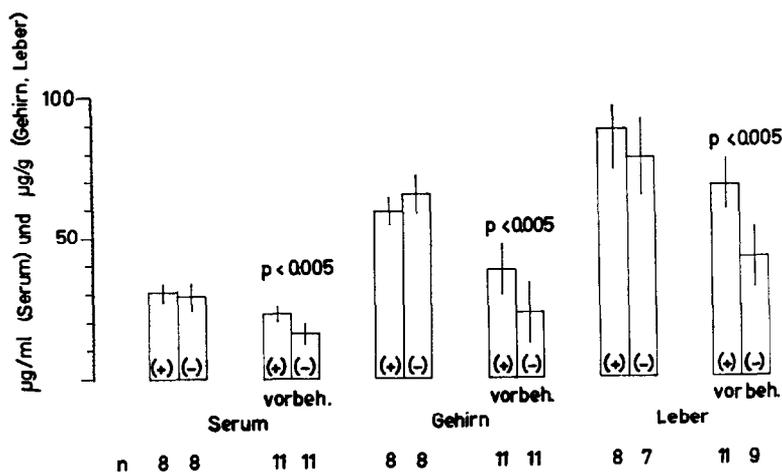


ABB. 2. Pentobarbital-Konzentration in Serum, Gehirn und Leber 20 min nach Injection von 50 mg/kg (+)-bzw. (-)-Pentobarbital i.v. bei nichtinduzierten und induzierten (vorbeh.) Ratten. Induktion: an 4 aufeinanderfolgenden Tagen je 75 mg/kg Phenobarbital i.p.; 72 Stunden Pause bis zur Pentobarbital-Gabe.

Konzentration im Serum angereichert. Sowohl im Serum als auch in Gehirn und Leber liegt die Konzentration nach Gabe des (-)-Antipoden tiefer als nach Verabfolgung der (+)-Verbindung.

20 min später (Abb. 2) ist die Pentobarbital-Konzentration nach Gabe des (+)- und (-)-Isomeren im Serum gleich hoch. Auch im Gehirn und in der Leber unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt die Pentobarbital-Konzentrationen nach Verabfolgung der beiden Antipoden praktisch nicht mehr voneinander.

Der Beurteilung der Frage, welcher der beiden Antipoden des Pentobarbitals rascher metabolisch eliminiert wird, diente die Bestimmung der Verteilung der Isomere nach Vorbehandlung der Ratten mit Phenobarbital (Abb. 2 vorbeh.). Der Vergleich dieser Meßdaten mit denen, die man zum gleichen Zeitpunkt (20 min) bei nichtinduzierten Tieren erhält, läßt eine Beantwortung dieser Frage zu. Die durch Phenobarbital-Vorbehandlung bewirkte Aktivierung der mikrosomalen Hydroxylasen hat für beide Isomere des Pentobarbitals eine Beschleunigung der Elimination zur Folge. Der Vergleich der Pentobarbital-Konzentration im Serum induzierter Tiere mit derjenigen nichtinduzierter Ratten ergibt beispielsweise für das (+)-Isomer eine durch die Induktion bedingte Senkung des Serumspiegels um 25%. Für das (-)-Isomere beträgt sie sogar rund 45%.

Die Pentobarbital-Konzentration im Gehirn wird durch die Vorbehandlung mit Phenobarbital ebenfalls entsprechend beeinflusst. Die Konzentrationsabnahme beträgt nach Gabe des (+)- 35% und nach Verabfolgung des (-)-Pentobarbitals jedoch 65%. Für die Leber ist die durch Induktion hervorgerufene Senkung der Pentobarbitalkonzentration beim (-)-mit 46% sogar rund doppelt so hoch wie beim (+)-Isomeren (23%), d.h. daß die (+)-Verbindung sehr viel langsamer metabolisch inaktiviert wird.

DISKUSSION

Treten qualitative oder quantitative Unterschiede in der biologischen Wirkung

zwischen optischen Isomeren einer Substanz auf, dann wird das allgemein auf die verschiedengradige sterische Entsprechung zwischen den Wirkstoff-Molekülen und den in Frage kommenden Rezeptoren zurückgeführt (Übersicht bei 6). Auch für einige Barbiturate konnte eine stereospezifisch unterschiedliche Wirksamkeit nachgewiesen werden.^{7,8,1,2} Da eine unmittelbare Untersuchung der Substrat-Rezeptor-Beziehungen naturgemäß vorerst nicht möglich ist, kommt dem Studium von Verteilung und enzymatischer Oxydation der Antipoden besondere Bedeutung zu. Dabei lassen sich Informationen über die sterische Bevorzugung bestimmter Isomere gewinnen, die einerseits dazu beitragen, deren unterschiedliche biologische Wirksamkeit zu verstehen, und andererseits helfen, Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Beim Pentobarbital ist, ähnlich wie bei dem ebenfalls durch Asymmetrie in der Seitenkette optisch aktiven Vinylbitalum,³ die (–)-Form die narkotisch wirksamere. Der (–)-Antipode des Pentobarbitals wird außerdem besser metabolisch inaktiviert. Wie Untersuchungen von Knabe und Mitarb. ergaben, haben (–)-Pentobarbital und (–)-Vinylbitalum auch die gleiche absolute Konfiguration.⁹

In Analogie zu den mit (+)- und (–)-Methylphenobarbital gewonnenen Ergebnissen² zeigen die mit den optischen Antipoden des Pentobarbitals durchgeführten Versuche, daß zwischen höherer Anreicherung im Gehirn (das betrifft bei beiden Barbituraten die (+)-Verbindung) und stärkerer narkotischer Wirksamkeit (das gilt in beiden Fällen für die (–)-Verbindung) nicht unbedingt eine Korrelation bestehen muß. Vergleicht man die mit den Isomeren des Pentobarbitals erhaltenen Resultate mit denjenigen des Hexobarbitals,¹ so kann man hinsichtlich der metabolischen Inaktivierung beim Pentobarbital eine Bevorzugung der (–)- und beim Hexobarbital eine Bevorzugung der (+)-Verbindung feststellen. Bei diesen beiden Barbituraten wird somit jeweils der narkotisch wirksamere Antipode auch rascher metabolisch inaktiviert. Beim Methylphenobarbital hingegen ist es umgekehrt. Hier ist die narkotisch wirksamere Form gleichzeitig auch die Verbindung, die metabolisch langsamer inaktiviert wird. Dieser Befund würde bei oberflächlicher Betrachtung und ohne Kenntnis der beim Pentobarbital bzw. Hexobarbital fehlenden Korrelation zu dem Trugschluß geführt haben, daß stärkere Wirksamkeit und verlangsamte metabolische Inaktivierung kausal zusammenhängen.

Die Erklärung der unterschiedlichen narkotischen Wirksamkeit der optischen Antipoden einer Verbindung erfordert letztlich die genaue Kenntnis der Substrat-Rezeptor-Beziehung. Vielleicht erweist sich das Studium der Bindung von Barbiturat-Isomeren an Albumin als nützlicher Modellfall. Erste Versuche mit Methylphenobarbital¹⁰ und mit *N*-Methyl-5-cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure³ in dieser Richtung waren ermutigend.

ZUSAMMENFASSUNG

Gemessen an der Schlafdauer ist (–)-Pentobarbital bei der Ratte 4 mal stärker narkotisch wirksam als die (+)-Verbindung.

Die Pentobarbital-Konzentration im Gehirn ist 3 min nach i.v.-Applikation der Isomere für (+)-um 40% höher als für (–).

Der Vergleich der Pentobarbital-Verteilung in Serum, Gehirn und Leber nach Gabe der Isomere an nichtinduzierte und induzierte Ratten ergab, daß der (–)-Antipode rascher metabolisch inaktiviert wird.

LITERATUR

1. W. RUMMEL, U. BRANDENBURGER und H. BÜCH, *Med. Pharmacol. exp.* **16**, 496 (1967).
2. H. BÜCH, W. BUZELLO, O. NEUROHR und W. RUMMEL, *Biochem. Pharmac.* **17**, 2391 (1968)
3. Eigene unveröffentlichte Befunde.
4. J. KNABE und R. KRÄUTER, *Arch. Pharmaz.* **298**, 1 (1965).
5. J. KNABE und K. PHILIPSON, *Arch. Pharmaz.* **299**, 231 (1966).
6. A. H. BECKETT. *Fortschritte d. Arzneimittelforsch* (Ed. E. JUCKER), Vol. I, p. 455. Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart (1959).
7. W. R. GIBSON, W. J. DORAN, W. C. WOOD and E. E. SWANSON, *J. Pharmac. exp. Ther.* **125**, 23 (1959).
8. G. WAHLSTRÖM, *Life Sci.* **5**, 1781 (1966).
9. J. KNABE und W. GEISMAR, *Arch. Pharmaz.* **301**, 682 (1968).
10. H. BÜCH, W. RUMMEL, W. BUZELLO und O. NEUROHR, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak exp. Path.* **260**, 99 (1968).