

## Zur Pharmakologie von Convallatoxol, zugleich ein Beitrag zur pharmakologischen Struktur-analyse von g-Strophanthin

Versucht man die gute klinische Wirksamkeit von g-Strophanthin auf Besonderheiten seiner chemischen Struktur zurückzuführen, kommen drei Faktoren in Frage: das zugrundeliegende Ouabagenin hat als einziges Genin fünf Hydroxylgruppen; in C<sub>10</sub>-Stellung besitzt g-Strophanthin eine Carbinolgruppe, und als Zucker ist die L-Rhamnose substituiert. Mit der von uns ausgearbeiteten neuen Methode zum Nachweis qualitativer Wirkungsunterschiede von Digitaliskörpern<sup>1-3</sup> untersuchten wir zunächst den Einfluss der L-Rhamnose; wir prüften verschiedene Monoside desselben Genins: Cymar in mit der Cymarose, Helveticosid mit der Digitoxose und Convallatoxin mit der L-Rhamnose als Zucker<sup>4</sup>. Alle drei Glykoside besitzen als Genin das Strophanthidin. Bestimmt man am ungeschädigten Vorhof-Aurikelpräparat des Meer-schweinchens äquieffektive Konzentrationen und mit diesen den positiv inotropen Effekt nach Schädigung der Herzen mit Chinin oder Ca-armer Tyrodelösung, so zeigt das Glykosid mit der L-Rhamnose (Convallatoxin) den stärksten positiv inotropen Effekt.

In einer zweiten Versuchsreihe prüften wir den Einfluss der unterschiedlichen Substitution an C<sub>10</sub>. Wir verglichen den positiv inotropen Effekt von Periplogenin, Strophanthidin und Strophanthidol. Periplogenin hat eine Methyl-, Strophanthidin eine Aldehyd- und Strophanthidol eine Carbinolgruppe substituiert. Die übrige Konstitution der drei Geneine ist identisch, es sind Trihydroxygeneine mit Hydroxylgruppen in 3-, 5- und 14-Stellung. Wieder wurde eine gleich starke Schädigung mit Chinin und Ca-armer Tyrodelösung herbeigeführt. Das Genin mit der Carbinolgruppe an C<sub>10</sub>, das Strophanthidol, war deutlich stärker positiv inotrop wirksam als Strophanthidin und Periplogenin.

In einer dritten Versuchsreihe war noch der Einfluss der Hydroxylgruppen zu untersuchen. Ouabagenin besitzt in 1-, 3-, 5-, 11 $\alpha$ - und 14-Stellung je eine Hydroxylgruppe. Davon sind drei an den gleichen C-Atomen substituiert wie bei den Geninen der zweiten Versuchs-

reihe (Periplogenin, Strophanthidin und Strophanthidol). Strukturell dem Ouabagenin am nächsten verwandt ist das Strophanthidol. Dem g-Strophanthin am nächsten steht das Strophanthidol-L-rhamnosid, das Convallatoxol, das sich vom g-Strophanthin nur durch das Fehlen der Hydroxylgruppen in 1- und 11 $\alpha$ -Stellung unterscheidet. Überraschenderweise wurde dieses Glykosid – abgesehen von der Bestimmung der Infusionstoxizität – pharmakologisch noch nicht näher untersucht. Wir verglichen daher in einer vierten Versuchsreihe den positiv inotropen Effekt äquieffektiver Konzentrationen von Convallatoxin, Convallatoxol und g-Strophanthin nach Schädigung mit Chinin und Ca-armer Tyrodelösung. Die Ergebnisse sind in der Tabelle gegenübergestellt.

Ähnlich wie bei den Geninen war Convallatoxol mit einer Carbinolgruppe an C<sub>10</sub> deutlich stärker positiv inotrop wirksam als Convallatoxin mit einer Aldehydgruppe. Convallatoxol war in beiden Versuchsanordnungen, speziell nach Schädigung mit Ca-armer Tyrodelösung, aber auch dem g-Strophanthin deutlich überlegen, sodass aus diesen Befunden gefolgert werden darf, dass die beiden zusätzlichen Hydroxylgruppen des g-Strophanthins keinen wesentlichen Einfluss besitzen dürften. Diese Vermutung findet eine Parallele in den äquieffektiven Konzentrationen beider Glykoside an unserem isolierten Vorhofpräparat (Convallatoxol ist mehr als doppelt so stark wirksam wie g-Strophanthin) und in den Toxizitätswerten.

Durch die vorgelegten Ergebnisse lässt sich die klinische Sonderstellung des g-Strophanthins pharmakologisch begründen. Andererseits kann auf Grund des zum Teil noch günstigeren positiv inotropen Effektes von Convallatoxol eine starke klinische Wirkung dieses Glykosides erwartet werden<sup>5</sup>.

**Summary.** A report is given of the positive inotropic effects of genins and glycosides with one methyl or aldehyde or carbinol group in the C<sub>10</sub> atom of the steroid stage, and of the influence of the L-rhamnose compared with D-digitoxose and D-cymarose. A structure analysis of the ouabain and convallatoxol is derived from the differences in the degree of abolition of the acute cardiac damage in the experiments.

W. FÖRSTER

*Pharmakologisches Institut der Medizinischen Akademie Magdeburg (DDR), 4. Januar 1963.*

Zunahme der Herzleistung (in %) nach Schädigung der Herzpräparate mit Chinin und Ca-armer Tyrodelösung (Abnahme der Herzleistung um etwa 75%)

	Convallatoxin 1 · 10 <sup>-7</sup> g/ml	Convallatoxol 8 · 10 <sup>-8</sup> g/ml	g-Strophanthin 2 · 10 <sup>-7</sup> g/ml
Schädigung mit Chinin	14%	27%	23%
Zahl der Versuche	18	10	19
Schädigung mit Ca- armer Tyrodelösung	41%	72%	51%
Zahl der Versuche	20	12	20

<sup>1</sup> W. FÖRSTER, Habilitationsschrift, Medizinische Akademie Magdeburg (1961).

<sup>2</sup> W. FÖRSTER, *Exper.* 17, 220, 308 (1961).

<sup>3</sup> W. FÖRSTER, *Acta biol. med. germ.* 9, 341, 359 (1962).

<sup>4</sup> W. FÖRSTER, Vortrag auf den Pharmakologischen Tagen in Hradec Kralové (1962), *Acta biol. med. germ.*, im Druck.

<sup>5</sup> Ich danke Herrn Prof. K. MEYER (Basel), Herrn Dr. F. SELECKÝ (Bratislava), Herrn Dr. G. BAUMGARTEN (Wernigerode) und Herrn Dr. K. H. SEGEL (Berlin-Buch) für die zur Verfügung gestellten Geneine und Glykoside und Frau REIS, Frl. BRÜSHAFFER und Frl. WINTZER für ihre verständnisvolle Mitarbeit. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse erfolgt in der *Acta biol. med. germ.*

## Blood Flow through the Parotid Gland of the Cat

The parotid gland of the cat shows a secretory activity, 'degeneration secretion', one to three days after post-ganglionic parasympathetic denervation<sup>1</sup>. This secretion occurs in bursts and it is assumed to be due to an inter-

mittent release of acetylcholine from the degenerating nerve-endings. It is known that stimulation of the parasympathetic nerve to the submaxillary gland<sup>2</sup> or the

<sup>1</sup> N. EMMELIN and B. C. R. STRÖMLAD, *J. Physiol.* 143, 506 (1958).

<sup>2</sup> R. HEIDENHAIN, *Arch. ges. Physiol.* 3, 309 (1872).