

395. O. Schmiedeberg: Vergleichende Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen einiger Purinderivate.

(Eingegangen am 20. Juli 1901.)

Die für die vorliegenden Untersuchungen verwendeten Purinderivate waren in der Fabrik der Firma C. F. Boehringer & Söhne in Waldhof bei Mannheim von Hrn. Dr. Fritz Ach dargestellt. Hrn. Collegen Prof. Emil Fischer verdanke ich eine kleine Quantität reinen Purins, mit welchem zwar nur wenige orientirende, aber für die Beurtheilung der Wirkungen der ganzen Gruppe dennoch sehr werthvolle Versuche ausgeführt werden konnten.

Pharmakologisch eingehend untersucht sind bisher das Coffein und Theobromin. Man gelangt daher am leichtesten zu einer Uebersicht der Wirkungen aller übrigen Purinderivate, wenn man sie mit denen des Coffeins und, soweit nöthig, auch mit denen des Theobromins vergleicht. Die Wirkungen dieser Stoffe betreffen das centrale Nervensystem und die Muskeln. Das erstere erfährt eine Steigerung seiner Erregbarkeit, die sich an Menschen, höheren Thieren und auch an Fröschen dadurch kund giebt, dass die Functionen insbesondere der motorischen Gebiete des Gehirns, mit Einschluss des verlängerten Markes, sowie auch des Rückenmarkes bei gleichbleibenden Impulsen leichter und in verstärktem Maasse eintreten als im normalen Zustande. Die Erregbarkeitssteigerung in dem von den peripheren Sinnesnerven, insbesondere der Haut, abhängigen Reflexgebiete kann so hochgradig werden, dass es, wie nach Strychnin, zum voll ausgebildeten Tetanus kommt. Diesen Wirkungen schliessen sich nach grösseren Gaben Lähmungserscheinungen an.

Die Wirkung des Coffeins und Theobromins auf die quer-gestreiften Muskeln sowohl des Skeletts als des Herzens besteht darin, dass die Muskeln nach kleinen Gaben, wie sie z. B. von Menschen mit Caffee und Thee aufgenommen werden, sich leichter und ergiebiger contrahiren als vorher, und durch grössere Gaben in einen Zustand dauernder Contraction oder Starre versetzt werden, ein Zustand, der mit der Wärme- oder Todten-Starre identisch zu sein scheint. Ganz besonders stark ausgeprägt ist die Starre bei dem braunen Feldfrosch (*Rana temporaria*), während der Wasserfrosch (*Rana esculenta*) weit leichter von den Nervenwirkungen, namentlich von dem Tetanus, betroffen wird. Die Wirkung dieser Stoffe auf die Muskelsubstanz ist eine so heftige, dass z. B. eine Lösung von 1 Theil Coffein auf 4000 Theile Blutserum oder physiologischer Kochsalzlösung das Plasma lebender, isolirter Bündel des Froschmuskels so plötzlich zum Gerinnen bringt wie siedendes Wasser, was man gut unter dem Mikroskop beobachten kann. Das Theobromin wirkt, im Vergleich

zu der Steigerung der Erregbarkeit des Nervensystems, stärker auf die Muskeln als das Coffein.

Die Vergleichung der Wirkungen einer grösseren Reihe von Purinderivaten mit denen des Coffeins hat seine besonderen Schwierigkeiten. Die Wirksamkeit ist bei allen keine grosse und grenzt bei manchen an Unwirksamkeit. Wenn ein solches schwach wirkendes Purinderivat noch dazu in Wasser oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel fast unlöslich ist, wie z. B. das Xanthin, so lässt es sich nicht immer mit Sicherheit entscheiden, ob das Ausbleiben der Wirkungen von der Unwirksamkeit der Substanz oder von ihren Resorptionsverhältnissen abhängig ist.

Für eine derartige vergleichende Untersuchung war es von hervorragendem Interesse, vor allen das Purin selbst auf seine Wirkungen zu prüfen, und zwar in Bezug auf die Frage, ob die oben geschilderten Grundwirkungen des Coffeins und Theobromins schon dieser, ihrer Kernsubstanz, eigenthümlich sind oder ob dafür der Eintritt von Sauerstoff oder von Alkylgruppen maassgebend ist. Wegen der geringen Menge der Substanz konnten die Versuche nur an Fröschen ausgeführt und lediglich die schwächeren Grade der Wirkung erzielt werden. Für das Gelingen dieser Versuche war der Umstand günstig, dass das Purin in Wasser ungemein leicht löslich ist und rasch absorbiert wird, und dass in Folge dessen die ganze Menge der applicirten Substanz zur Wirkung kommt.

Die neutrale Reaction der Purinlösungen schliesst Säure- oder Alkali-Wirkungen aus. Bei einer Gabe von 5 mg macht sich nur eine stärkere Empfindlichkeit des Thieres bei Berührung bemerkbar. Gaben von 10—20 mg verursachen ähnlich wie die Ammoniumsalze eine starke Steigerung der Gehirnerregbarkeit mit Neigung zu convulsivischen Krämpfen, ohne dass diese indess zum Ausbruch kommen. Auch der charakteristische Schreireflex bei stärkerer Berührung ist vorhanden. Zu diesen Erscheinungen gesellen sich erhöhte tetanische Reflexerregbarkeit und anfangs Zeichen einer narcotischen oder hypnotischen Wirkung, dann angesprochene allgemeine Lähmung. Wenn man die Beine des gelähmten Thieres in die gestreckte Lage bringt, so werden sie nach einigen Minuten wieder an den Leib heranzogen. Dieses Spiel kann beliebig oft wiederholt werden, bis nach einigen Stunden bei fast völliger Lähmung des Thieres ein zwar leichter, aber völlig ausgebildeter Tetanus sich einstellt. Auch wurden in einem Versuche nach 25 mg in den Pausen zwischen den tetanischen Contractionen sämmtlicher Muskeln Zuckungen in einzelnen Muskelgruppen beobachtet, die vielleicht als convulsivische Erscheinungen zu deuten sind.

Eine Muskelwirkung konnte selbst bei einer an *Rana temporaria* am Unterschenkel localisirten Application des Purins nicht be-

obachtet werden. Dagegen gelang es leicht, an isolirten, lebenden Muskelfasern unter dem Mikroskop die gleiche Wirkung festzustellen, wie sie oben vom Coffein beschrieben ist. Doch tritt sie erst bei Anwendung concentrirter Purinlösungen und viel langsamer als nach Coffein ein. Diese Versuche ergaben demnach, dass die für das Coffein und Theobromin charakteristische Combination der Muskelwirkung mit dem Tetanus von dem Purinkern selbst abhängt.

Von den alkylirten Purinen stand mir das 7-Methylpurin zur Verfügung, dessen Leichtlöslichkeit in Wasser die Untersuchung sehr begünstigt. Es steht in seinen Wirkungen dem Coffein viel näher als das Purin. Die Steigerung der Gehirnerregbarkeit ist geringer als nach Anwendung des Letzteren, der hypnotische Zustand und die Lähmungserscheinungen aber sind ebenso ausgesprochen und gehen dem Tetanus voraus. Auf die Muskeln wirkt es viel stärker als das Purin. Die Starre am Schenkel von *R. temporaria* tritt sehr rasch ein und bleibt wie nach Coffein lange localisiert. Die Wirksamkeit dagegen ist eine verhältnissmässig geringe. Erst Gaben von 25—35 mg bringen an Fröschen die volle Wirkung hervor. Gaben von 1 g bleiben an Kaninchen bei subcutaner Injection ohne merkliche Wirkung.

Sehr auffällig sind die Resultate, welche bei der Untersuchung der beiden bisher bekannten Monoxypurine und einzelner ihrer Methylderivate erhalten wurden.

Das Hypoxanthin oder 6-Oxypurin ist in Wasser ganz unlöslich und geht auch mit Hülfe von Natriumcarbonat nur wenig in Lösung, sodass es schwierig ist, mit demselben überhaupt Wirkungen zu erzielen. Bei der wiederholten Injection der fein vertheilten Substanz unter die Haut oder in den Magen von Fröschen traten selbst nach mehreren Tagen keine Wirkungen ein. Doch gelang es bei Anwendung einer Lösung in Natriumcarbonat, die durch Erwärmung hergestellt und unmittelbar nach dem Abkühlen injicirt wurde, an *R. esculenta* eine Steigerung der Gehirnerregbarkeit und an beiden Froscharten einen regelrechten Tetanus zu erzielen. Dagegen konnten in keinem Falle auch nur Andeutungen der Muskelwirkung nachgewiesen werden, selbst an lebenden, isolirten Muskelfasern unter dem Mikroskop nicht, wenn man sie mit einer Lösung von Hypoxanthin in Natriumcarbonat in Berührung bringt. Auch an *R. temporaria* tritt nur der Tetanus, aber keine Muskelstarre ein. Dabei darf aber die tetanische Steifigkeit der Letzteren nicht mit der Muskelstarre verwechselt werden. Diesem negativen Resultat entsprechend wird auch die Arbeitsleistung der Muskeln durch das Hypoxanthin nicht beeinflusst¹⁾. Im Organismus des Hundes wird es fast vollständig in

¹⁾ Vergl. Kobert, Arbeiten aus dem Laboratorium für exp. Pharmakol. zu Strassburg; Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 15. Bd., S. 62 [1881].

Allantoïn umgewandelt, beim Menschen grösstentheils zu Harnsäure oxydirt¹⁾.

Das in Wasser sehr leicht lösliche 1.7-Dimethylhypoxanthin wirkt schwach ammoniakartig an Fröschen und vorwiegend tetanisirend an diesen und an Säugethieren. Nach der subcutanen Einspritzung von 3 g trat am Kaninchen nach einer Stunde heftiger Tetanus und Tod während eines Anfalls ein. An R. temp. fehlt auch die Muskelwirkung nicht, sie tritt aber erst nach grösseren Gaben ein, und die Starre ist nicht so hochgradig wie nach Coffein. Eine Gabe von 20 mg z. B. verursachte an der genannten Froschart keine nachweisbare Muskelveränderung, sondern nur Tetanus, während 50 mg umgekehrt am Schenkel ausgesprochene Starre und später den Tod ohne tetanische Erscheinungen herbeiführten.

Im Gegensatz zum Hypoxanthin bewirkte das 8-Oxypurin keinen Tetanus, sondern nur Muskelstarre. Die Substanz ist mit Hülfe von Natriumcarbonat ziemlich löslich, wirkt aber schwach. Nach 30 mg trat an R. esculenta nur eine geringe Steigerung der Gehirnerregbarkeit und dann völlige Erholung ein. Erst 50 mg bewirkten verbreitete Muskelsteifigkeit und Tod ohne Krampferscheinungen. An R. temporaria führten schon 15 mg Starre in allen Muskeln und Tod nach 2—3 Stunden herbei. An einem kleinen Kaninchen brachten 0.48 g, welche in Form einer Lösung von 3 pCt. in Natriumcarbonat in das Blut eingespritzt wurden, keinerlei Wirkungen, nicht einmal eine Andeutung einer Steigerung der Reflexthätigkeit hervor. Grössere Gaben lassen sich wegen der Schwerlöslichkeit der Substanz nicht in das Blut einspritzen.

Sehr leicht löslich in Wasser ist das 7.9-Dimethyl-8-oxy-purin, das im Gegensatz zu seiner nicht alkylierten Muttersubstanz sowohl Muskelstarre als auch Tetanus hervorbringt. Die Wirkungen traten rasch ein, wobei auch an R. esculenta das Starrwerden der Muskeln gleichzeitig mit den tetanischen Erscheinungen sich einstellt. Die Substanz reiht sich in Bezug auf das Stärkeverhältniss der beiden Gruppen von Wirkungen etwa dem Theobromin an.

Es ist sehr merkwürdig, dass das 6-Oxypurin oder Hypoxanthin keine Muskelwirkung, sondern nur Tetanus, das 8-Oxypurin umgekehrt den Letzteren nicht, wohl aber Muskelstarre hervorbringt, während die Alkylderivate beider, das 1.7-Dimethyl-8-oxy-purin und das 7.9-Dimethyl-8-oxy-purin, sowohl auf das Nervensystem wie auf die Muskeln in der charakteristischen Weise wirken. Es ist nicht ausgeschlossen, dass für dieses Verhalten nicht die Constitution der Verbindungen, sondern die Verschiedenheit ihrer Resorbirbarkeit maassgebend ist. Wenn eine giftige Substanz im thierischen Organismus

¹⁾ Minkowski, ibid., 41. Bd., S. 403 [1898].

zur Wirkung gelangen soll, so muss sie nicht nur in das Blut und die Lymphe gelangen, sondern aus diesen auch in die Elementarorgane der Gewebe, z. B. die Nervenzellen und Muskelfasern, aufgenommen werden. Dieser Vorgang vollzieht sich bei verschiedenen Stoffen mit sehr ungleicher Geschwindigkeit. Nach der Einspritzung der meisten Alkaloide, z. B. Morphin, Strychnin, Nicotin, in das Blut, tritt die Wirkung fast momentan ein, während die Folgen einer Einspritzung von 20—25 mg Zinn in Form einer neutralen oder schwach alkalischen Lösung von weinsaurem Zinnoxyd-Natrium in das Blut von Kaninchen sich erst nach 1—2 Tagen bemerkbar machen und erst in 4—5 Tagen zum Tode führen. Soviel Zeit braucht das Zinn, um aus dem Blute in die Gewebe, auf die es wirkt, überzugehen. Das gleiche Verhalten beobachtet man bei verschiedenen, chemisch noch nicht dargestellten Giften, welche in einzelnen Pflanzenteilen, z. B. den Ricinussamen, und in einer Anzahl von Bacterien vorkommen und welche in so kleinen Mengen wirksam sind, dass man an eine fermentartige Wirkung denken muss. Man könnte diese Gifte daher am passendsten »Toxenzymen« nennen.

Auf Grund dieser Thatsachen lässt sich die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, dass das Hypoxanthin nur deshalb nicht auf die Muskeln wirkt, weil es in die lebenden Fasern der Letzteren nicht oder wenigstens nicht in wirksamer Menge einzudringen vermag. Das Gleiche wäre von dem 8-Oxypurin in Bezug auf die Nervenfasern anzunehmen. Um diese Verhältnisse wahrscheinlich zu machen, braucht ja nur an die Thatsache erinnert zu werden, dass das Natriumcarbonat aus dem Blutplasma nicht in die Blutkörperchen einzudringen vermag. Durch die Einführung von Alkylgruppen in die beiden Monooxypurine wird ihre Löslichkeit in Wasser und ihre Aufnahmefähigkeit in alle Organelemente der Gewebe hergestellt. Doch können nur eingehende Specialuntersuchungen über diese Fragen die definitive Entscheidung bringen.

Nach diesen Resultaten war es von besonderem Interesse, das Verhalten der Diooxypurine mit dem der Monooxypurine zu vergleichen. Ausser dem Xanthin konnte noch das 6.8-Diooxypurin untersucht werden. Letzteres ist aber in allen brauchbaren Lösungsmitteln so wenig löslich und deshalb so wenig resorbirbar, dass es nicht gelang, über seine Wirkungen in's Klare zu kommen.

Das 2.6-Oxypurin oder Xanthin ist schon wiederholt untersucht worden. Filehne¹⁾ fand, dass es im hohen Grade Muskelstarre verursacht, ohne selbst an *R. esculenta* eine erhöhte Reflexerregbarkeit hervorzubringen. Baldi²⁾ beobachtete an derselben

¹⁾ Arch. für Anat. u. Physiol., Physiol. Abth. 1886, 72.

²⁾ La Terapia Moderna, No. 12, 1891.

Froschart nach 20 mg Xanthin, welches mit Hülfe von Natriumcarbonat gelöst war, ebenfalls nur Muskelstarre und nach keiner Gabe eine Steigerung der Reflexerregbarkeit. Damit stimmen auch die Resultate meiner Versuche überein. Die erhöhte Empfindlichkeit bei Berührung, mit Schreireflex und Rückenkrümmung, sind ganz ausgesprochen, dagegen kommt es nicht zu einer tetanischen Erhöhung der Reflexerregbarkeit und namentlich nicht zum Tetanus. Die Muskelwirkung ist an *R. temporaria* stark ausgeprägt, doch erfolgt der Tod nicht durch diese, sondern erst nach mehreren Stunden in Folge einer allgemeinen Lähmung des Centralnervensystems. Paschkis¹⁾ constatirte an *R. temporaria* nach 7—10 mg Xanthin nur eine gesteigerte Erregbarkeit der Muskeln, aber kein »Absterben« derselben. Es ergibt sich also aus all' diesen Versuchen, dass das Xanthin in seinen Wirkungen vollkommen mit dem 8-Oxypurin übereinstimmt und dass dabei die Stellung des Sauerstoffs keine Rolle spielen kann, weil dieser in beiden Verbindungen an ganz verschiedene Kohlenstoffatome gebunden ist.

Die Versuche mit 6,8-Dioxypurin fielen aus dem oben angegebenen Grunde fast negativ aus. An den beiden Froscharten traten selbst nach grossen Gaben, die in Form einer Emulsion injicirt wurden, nur Andeutungen erhöhter Empfindlichkeit mit mässigem Schreireflex, aber weder tetanische Erscheinungen noch Muskelwirkung ein. Vielleicht deuten diese schwachen Wirkungen dennoch darauf hin, dass dieses Dioxypurin auf das Nervensystem wirkt.

Wenden wir uns jetzt der Betrachtung der alkylierten Xanthine zu. Die Versuche mit denselben haben das allgemeine Resultat ergeben, dass alle bisher untersuchten Verbindungen dieser Art ohne Ausnahme ähnlich wie das Coffein und Theobromin sowohl auf die Muskeln als auch auf das Nervensystem wirken, jedoch mit dem Unterschiede, dass sie im Verhältniss zu der erregbarkeitssteigernden, insbesondere der tetanisirenden Wirkung die Muskeln stärker starr machen als das Coffein und selbst als das Theobromin.

Bekannt sind drei Monomethylxanthine; davon wurden zwei untersucht, das 3-Methylxanthin und das 7-Methylxanthin²⁾.

Das 3-Methylxanthin bewirkt an *R. esculenta* gesteigerte Empfindlichkeit, Schreireflex, ziemlich starke Rückenkrümmung und, zugleich mit allgemeiner Lähmung, schwachen Tetanus, der aber auch ausbleiben kann. Auf die Muskeln wirkt es sehr stark. Diese sind an *R. esculenta* nicht besonders starr, verlieren aber dabei ihre

¹⁾ Medic. Jahrbücher der Ges. der Wien. Aerzte 1886, 611.

²⁾ Vergl. Albanese, Ueber die Wirkung des 7- und 3-Methylxanthins. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg. Arch. für exp. Path. u. Pharmak. 43, 305 [1900].

volle Erregbarkeit. An Kaninchen und Hunden traten bei der Einspritzung in das Blut Krämpfe auf.

Das 7-Methylxanthin oder Heteroxanthin wirkt weniger erregbarkeitssteigernd und mehr lähmend auf das Centralnervensystem als das 3-Methylxanthin. Der Tetanus ist immer sehr schwach und bleibt noch häufiger aus als nach der letztgenannten Verbindung, die Muskelstarre dagegen ist noch ausgeprägter. Auch ist es wirksamer als jenes. An Kaninchen verursacht es von vorne herein Lähmungserscheinungen und Tod unter asphyktischen Krämpfen.

Das Desoxycoffein oder 1.3.7-Trimethyl-6-dihydro-2-oxypurin ist reduziertes Coffein und bewirkt Tetanus und Muskelstarre annähernd in der gleichen Stärke wie dieses, nur treten die Wirkungen wegen der leichten Löslichkeit der Substanz sehr rasch ein.

Von den drei bekannten Dimethylxanthinen ist das 1.7-Dimethylxanthin oder Theobromin bereits oben erwähnt. Es wird in Bezug auf die Muskelwirkung ein wenig von dem Theophyllin oder 1.3-Dimethylxanthin übertroffen, und dieses wiederum von dem Paraxanthin oder 1.7-Dimethylxanthin, welches im Wesentlichen nur Muskelstarre hervorruft, sodass im Vergleich mit dieser die tetanischen Erscheinungen kaum angedeutet sind.

Das von dem Coffein nur durch die Stellung der einen Methylgruppe verschiedene 1.3.9-Trimethylxanthin weicht in seinen Wirkungen ganz erheblich von dem Coffein ab. Die Wirksamkeit ist im Verhältniss zu diesem eine geringere. Die Muskelwirkung tritt stark zurück. Auch an R. temporaria erfolgt keine locale Muskelstarre, das Thier wird allmählich gelähmt und die Muskeln zeigen nur einen mässigen Grad von Steifigkeit, zuweilen mit schwachen tetanischen Zuckungen. An R. esculenta ist die Gehirnerregbarkeit stark gesteigert und zugleich die Reflexerregbarkeit erhöht, wobei gleichzeitig Lähmung sich einstellt.

Am Kaninchen konnte nach der Injection von 1 g in den Magen keinerlei Wirkung beobachtet werden. Ebenso erfolglos blieb die Injection von 0.5 g in Form einer blutwarmen Lösung von 2 pCt. in die Vene eines Kaninchens. Dieses Trimethylxanthin unterscheidet sich demnach von dem Coffein dadurch, dass es viel schwächer wirkt, dass die Muskelstarre ausbleibt und die tetanischen Erscheinungen gegenüber der Lähmung in den Hintergrund treten.

Die Wirkungen des 8-Methylcoffeins oder 1.3.7.8-Tetramethylxanthins weichen nur wenig von denen des Coffeins ab. Die Abweichung besteht hauptsächlich darin, dass an R. esculenta die gesteigerte Gehirnerregbarkeit, die sich bei stärkerer Berührung der Haut durch Schreireflex und Rückenkrümmung kund giebt, sehr ausgesprochen ist. Das Thier steht dabei auf allen vier gespreizten Beinen, den Leib über dem Boden wie in einem kataleptischen Zu-

stand, der minutenlang anhalten kann. Dann treten Lähmungsscheinungen, tetanische Zuckungen und Muskelstarre gleichzeitig ein. Die Letztere ist an *R. temporaria* local vollkommen ausgebildet. Annähernd in der gleichen Weise verhält sich das 3-Methyl-1.7-diäthylxanthin: allgemeine Lähmung, kurz dauernder Tetanus und Muskelsteifigkeit an *R. esculenta*, rasch eintretende locale Muskelstarre an *R. temporaria*.

Nichts Eigenartiges bieten zweimethylirte 6.8-Dioxypurine. Von diesen wirkt das Isocoffein oder 1.7.9-Trimethyl-6.8-dioxypurin annähernd wie das Coffein, nur schwächer, d. h. es sind zur Erzielung des gleichen Grades der Wirkung grössere Gaben erforderlich.

Auch das in Wasser leicht lösliche 7.9-Dimethyl-6.8-dioxypurin zeigt keinen hohen Grad von Wirksamkeit. In Bezug auf den Charakter der Wirkung schliesst es sich den Dimethylxanthinen an. Der Tetanus ist neben deutlicher Muskelstarre auch an *Rana esculenta* kaum angedeutet. Am nächsten steht es wohl dem Theophyllin.

Die Harnsäure oder das 2.6.8-Trioxypurin kann als unwirksam gelten. Es gelingt auch an Fröschen nicht, mit Lösungen von harnsaurem Kalium oder harnsaurem Piperazin merkliche Wirkungen zu erzielen. Dagegen ist die 1.3.7.9-Tetramethylharnsäure in Form ihrer mit Hilfe von Natriumcarbonat hergestellten Lösungen ganz wirksam. An *Rana temporaria* erfolgt starke Muskelstarre, die lange localisiert bleibt. An *Rana esculenta* treten allgemeine Lähmung und Steifigkeit der Glieder gleichzeitig ein. Dann erst erscheint ein tetanischer Zustand, der gewöhnlich mit einem stärkeren tetanischen Anfall endet.

Die Kohlenwasserstoffe der Fettreihe wirken auch in complexeren Verbindungen narcotisch, d. h. sie bedingen nach Art des Alkohols, Aethers, Chloroforms u. s. w. Hypnose und Narcose, wenn sie in der Verbindung in der Aether- oder Ester-Stellung enthalten sind. Zu diesen Verbindungen gehört z. B. das Sulfonal. Dementsprechend bringen auch die Purinderivate, in welchen die Aethoxygruppe vorkommt, deutliche narcotische Wirkungen hervor. Dies hat zuerst Filehne (a. a. O. S. 84) bei Versuchen mit 8-Aethoxycoffein beobachtet. An *Rana temporaria* und am Kaninchen trat neben tetanischen Krämpfen und nachträglicher Muskelstarre ein bedeutender Grad von Hypnose ein. Noch stärker narcotisch im Vergleich zu den übrigen Wirkungen scheint das von mir untersuchte 7.9-Dimethyl-2.6-diäthoxy-8-oxypurin zu wirken. An beiden Froscharten beherrschen Hypnose und Narcose bei gut erhaltenener Respiration derartig das Vergiftungsbild, dass an *Rana esculenta* statt eines ausgebildeten Tetanus nur vereinzelte, schwache tetanische Zuckungen und an *Rana temporaria* keine Muskelstarre zu Stande kommen. An höheren Thieren ist diese Verbindung, sei es an sich, sei es wegen

ungünstiger Resorptionsverhältnisse, wenig wirksam. Während Fiehn am Kaninchen nach der Injection von 0.5 g Aethoxycoffein in den Magen Hypnose und nach 1 g Krämpfe eintreten sah, brachte die von mir untersuchte Verbindung bei der gleichen Anwendungsweise in Gaben von 1.5 g an diesen Thieren nur einen mässigen Grad der hypnotischen Wirkung hervor.

Das der vorigen Verbindung entsprechende 7.9-Dimethyl-2.6-dimethoxy-8-oxypurin führt keinen nachweisbaren hypnotischen Zustand herbei. An Fröschen bewirkt es annähernd in derselben Weise wie das Coffein starke Muskelstarre und Tetanus ohne ausgesprochene Steigerung der Gehirnerregbarkeit, während die Lähmungserscheinungen schärfer hervortreten. An Kaninchen verursachen Gaben von 0.1 g bei der Einspritzung in das Blut — in Form frisch bereiteter warmer Lösungen — tetanische Krämpfe und eventuell Tod durch Lähmung. Wenn dieser nicht eintrat, folgte bald Erholung. Bei der Einspritzung in den Magen führte eine Gabe von 1 g unter schwachen, nicht ausgesprochen tetanischen Krampferscheinungen den Tod durch Lähmung herbei.

Ueber die diuretische Wirkung der Purinderivate sei hier nur erwähnt, dass sie Hand in Hand mit der Muskelwirkung geht und im Gegensatz zu der Erregbarkeitssteigerung des Nervensystems steht. Je stärker ein Purinderivat im Verhältniss zu der Letzteren auf die Muskeln wirkt, um so leichter ruft es auch eine verstärkte Harnabsonderung hervor. Daher thun dieses in hervorragendem Maasse das 3- und 7-Methylxanthin und die drei Dimethylxanthine. Von den Letzteren findet das Theobromin als Diureticum praktische Anwendung. Noch stärker als dieses wirkt das Theophyllin diuretisch, und am stärksten das Paraxanthin¹⁾, das ganz besonders auch für die praktische Anwendung in Betracht kommt.

Was den Zusammenhang zwischen den Wirkungen und der Constitution der Purinderivate betrifft, so hängen die Steigerung der Gehirnerregbarkeit und der Tetanus von den stickstoffhaltigen Gruppen im Molekül jener Verbindungen ab, denn diese Wirkungen werden neben anderen Erregbarkeitssteigerungen des Centralnervensystems auch von dem Ammoniak und seinen Salzen hervorgebracht.

Ganz eigenthümlich ist den Purinderivaten die charakteristische Muskelwirkung. Für diese ist wohl die eigenartige Constitution des Purinkerns als maassgebend anzusehen. Alle bisher bekannten pharmakologischen Thatsachen weisen darauf hin, dass die pharma-

¹⁾ Vergl. Albanese, a. a. O., und Narziss Ach, Ueber die diuretische Wirkung einiger Purinderivate. Arbeiten aus dem Laborat. für exper. Pharmakol. zu Strassburg. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **44**, 319 (1900).

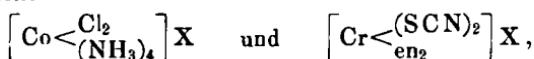
kologische Wirksamkeit einer Substanz von der stereochemischen Configuration, die Art der pharmakologischen Wirkungen¹⁾ dagegen mehr von der chemischen Constitution abhängig sind.

Wenn wir von dem Ausbleiben der Muskelstarre nach 6-Oxypurin und des Tetanus nach 8-Oxypurin absehen, da diese Abweichungen, wie oben erwähnt, wahrscheinlich durch besondere Resorptionsverhältnisse bedingt sind, so hat sich in allen übrigen Fällen ergeben, dass durch den Eintritt von Sauerstoff und von Alkylgruppen in den Purinkern nur die Wirksamkeit im Allgemeinen und das gegenseitige Stärkeverhältniss der verschiedenen Wirkungen verändert wird. Eine Gesetzmässigkeit in der Beeinflussung dieser Verhältnisse durch die Anzahl und die Stellung der Sauerstoffatome und der Alkylgruppen im Molekül lässt sich aber nicht erkennen. Es bleibt sogar zweifelhaft, ob bei einer solchen Veränderung der gegenseitigen Stärke der Wirkung die eine abgeschwächt wird und die andere deshalb schärfer hervortritt, oder ob es sich um eine direkte Verstärkung der in den Vordergrund tretenden Wirkung handelt. Auch hier spielen vielleicht die Resorptionsverhältnisse in dem oben angegebenen Sinne eine hervorragende Rolle.

396. P. Pfeiffer: Ueber die Existenz des Trichlorotriaquochroms.

(Eingeg. am 12. Juli 1901; mitgeth. in der Sitzung von Hrn. A. Rosenheim.)

Wie Werner vor Kurzem experimentell bewiesen hat²⁾, müssen dem Chromchloridtetrahydrat, $\text{CrCl}_3 + 4 \text{H}_2\text{O}$, und dem graublauen Hexahydrat, $\text{CrCl}_3 + 6 \text{H}_2\text{O}$, die Formeln $[\text{Cr} < \text{Cl}_2 \text{ } (\text{OH}_2)_4] \text{Cl}$ resp. $[\text{Cr}(\text{OH}_2)_6] \text{Cl}_3$ zuertheilt werden, indem ersteres Salz in seiner Zusammensetzung und seinen Dissociationsverhältnissen vollständig den Diacidosalzen:



¹⁾ Die Pharmakologie ist die Wissenschaft, welche zur Erforschung gewisser Verhältnisse der Lebensvorgänge mit chemischen Agentien am lebenden Organismus physiologische Reactionen ausführt. Die durch solche Reaktionen hervorgerufenen Veränderungen der normalen oder physiologischen Zustände und Vorgänge im Organismus kann man zum Unterschiede von den physiologischen Wirkungen, z. B. der Nahrungsstoffe, als pharmakologische Wirkungen bezeichnen.

²⁾ Diese Berichte 34, 1579 [1901].