7. Über die Guanidinderivate, welche auf den Blutzucker senkend wirken.

Von Taizo KUMAGAI, Sin-iti KAWAI, und Yoshio SHIKINAMI.

Aus dem chemischen Institut und der medizinischen Klinik der
Tohoku Universität zu Sendai.

(Rec. Dec. 12, 1927. Comm. by R. MAJIMA M.I.A., Dec. 12, 1927.)

1918 bemerkte C.K. Watanabe,¹⁾ dass das Guanidin eine auffallende Hypoglykämie erzeugt. Im Anschluss an diese Untersuchung haben Frank, Nothmann und Wagner²⁾ ein wirksames Derivat des Guanidins dargestellt, welches sie Synthalin nannten. Das Synthalin soll in der Menge von 3 mg auf den Blutzucker des Kaninchens herabsetzend wirken.

Wir haben ähnliche Versuche mit mehreren Guanidinderivaten in Angriff genommen, um den Mechanismus der blutzuckersenkenden Guanidinwirkung näher aufklären zu können. Trotzdem unsere Untersuchung noch nicht abgeschlossen, vor allem die Darstellung des Okta- und Dekamethyldiguanidins aus Sebacinsäure noch im Gange ist, wollen wir doch unsere bisherige Untersuchung veröffentlichen, weil die Konstitution des Synthalins neuerdings als Dekamethyldiguanidin von Frank³⁾ angegeben ist. Allerdings hat das von uns dargestellte Hexamethyldiguanidin ebenso starke Wirkung wie das erwähnte Synthalin.

Die Präparate von Nr. 1–10 sind von Prof. R. Majima⁴⁾ dargestellt und schon veröffentlicht. Nr. 11–12 sind von K. Suminokura, Nr. 13 von K. Suminokura und S. Kawai, und Nr. 14–15 von S. Kawai synthetisiert worden, aber noch nicht mitgeteilt. Die letzteren sollen in kurzem in "Scientific Papers of the Physical and Chemical Research Institute, Tokyo" publiziert werden.

Die anderen Guanidinderivate von Nr. 16–22 sind von uns durch die Kondensation von S-Methyl-pseudothioharnstoff und entsprechenden Aminen dargestellt. Zur Darstellung des Agmatins (Nr. 17) liess man

1) C.K. Watanabe: Journ. of biol. chemist., Bd. 33, S. 253, 1918.

2) Frank, Nothmann und Wagner: Klin. Wochenschr., Jg. 5, Nr. 45, S. 2100. 1926.

3) Frank: Deut. med. Wochenschr., Jg. 53, Nr. 43, S. 1845, 1927.

4) R. Majima: Ber, Bd. 41, S. 176, 1908.

1 Mol jodwasserstoffsäuren S-Methyl-pseudothioharnstoff auf 1 Mol Putrescin einwirken. Man beseitigte von dem festen Reaktionsprodukte unverändert gebliebenes Putrescin mit Äther. Als man die so entstandenen jodwasserstoffsäuren Salze nach bekannter Weise in schwefelsäure Salze umgewandelt hatte, kristallisierte zuerst das unreine Tetramethyldiguanidinsulfat (Nr. 18), darauf das reine Agmatinsulfat¹⁾ (Schm. p. 228°). Das Tetramethyldiguanidinsulfat wurde als solches zum physiologischen Versuch verwendet, weil die Reindarstellung desselben wegen geringer Menge schwer ausführbar war.

Auf dieselbe Weise versuchten wir aus 1 Mol Cadaverin und 1 Mol S-Methyl-pseudothioharnstoff, 5-Amino-pentamethylenguanidin, eine höhere Homologe von Agmatin, darzustellen. Trotz mehrere zehn Male wiederholter Umkristallisation ist die Reindarstellung des Präparates nicht gelungen, wie es schon Otto Ripke²⁾ erfahren hat. Dabei konnten wir als Nebenprodukt Pentamethyldiguanidinsulfat (Nr. 19) (Z.p. 330°. N. gef. 29.33, ber. 29.57) rein gewinnen.

Zuerst wurde Hexamethyldiamin nach v. Braun und Müller³⁾ aus Piperidin dargestellt, dann 1 Mol Hexamethyldiamin und 2 Mole jodwasserstoffsäurer S-Methyl-pseudothioharnstoff zusammengebracht, das entstandene jodwasserstoffsäure Hexamethyldiguanidin erst mit Silberkarbonat, dann mit SH₂ behandelt. Das Filtrat von Schwefelsilber wurde mit Salzsäure angesäuert. Die unreinen höher schmelzenden Substanzen wurden wiederholt abfiltriert; aus der Mutterlauge ist das fast reine Hexamethyldiguanidinhydrochlorid (Nr. 22) gewonnen. Umkristallisiert aus Alkohol + Äther, schmilzt bei 175–176.5°.

Untersucht wurde hauptsächlich die den Blutzucker senkende Wirkung dieser Guanidinderivate beim Kaninchen, indem wir sie diesem subcutan oder peroral einverleibten.

12 Guanidinpräparate — C-Diäthyl-malonyl-guanidinhydrochlorid (Nr. 2), Acetylaceton-guanidinhydrochlorid (Nr. 3), β -Dimethyl-imido-uracilhydrochlorid (Nr. 4), α -Di-methyl-imido-uracilhydrochlorid (Nr. 5.), Acetylaceton-methylguanidinhydrochlorid (Nr. 6), β -Allylmethyl-imido-uracilhydrochlorid (Nr. 7), C-Di-äthyl-malonyl-methyl-guanidinhydrochlorid (Nr. 8), α -Allyl-methyl-imido-uracilhydrochlorid (Nr. 10), 2-3-Trimethylen-imino-4-oxo-6-methyl-tetrahydropyrimidinhydrochlorid (Nr. 11), Trimethylenguanidinsulfat (Nr. 12), 2-3-Äthylen-imino-6-

1) Vergl. nach Kossel (H. Bd. 68, S. 170, 1910. Schm. p. 229°.) und nach Kiesel (H. Bd. 118, S. 279, 1922. Schm. p. 226°.)

2) O. Ripke: H. Bd. 72, S. 484, 1911.

3) Braun und Müller: Ber. Bd. 38, S. 2204, 1905.

methy1-4-oxo-tetrahydropyrimidinhydrochlorid (Nr. 13) und 2-Oxyäthyl-imino-6-methy1-4-oxo-tetrahydropyrimidinhydrochlorid (Nr. 15) —, in denen beide NH_2 -Gruppen des Guanidinmoleküls besetzt sind, haben bei der Einverleibung von 0, 1–0, 2 g pro kg keine merkbare Wirkung erwiesen.

Was die Wirkung von Guanidinderivaten — Methylguanidinsulfat (Nr. 9), β -oxy-äthylguanidinbromhydrat (Nr. 14), β -(β' -Indolyl)-äthylguanidinhydrochlorid (Nr. 16), Allylguanidinsulfat (Nr. 1), Propylguanidinsulfat (Nr. 20) und Agmatinsulfat (Nr. 17) —, bei denen nur eine NH_2 -Gruppe frei vorhanden, anbetrifft, nimmt die blutzuckerherabsetzende Wirkung mit der Verlängerung der CH_2 -Kette allmählich zu, während die Giftigkeit nach und nach abnimmt; die Verstärkung der blutzuckersenkenden ist aber dabei nicht so gross; bei Agmatin, welches 4 CH_2 -Ketten hat, ist seine Wirkung nur doppelt so stark wie bei den Präparaten mit 2 CH_2 -Ketten, und gleiches Ergebnis zeigen die Derivate mit 3 CH_2 -Ketten.

In der folgenden Tabelle seien die Resultate mit den Polymethylen-diguanidinen, bei denen je ein freies Guanidinmolekül an den beiden Enden der CH_2 -Kette vorhanden ist, angegeben.

Wie man aus der Tabelle ersieht, ist die Wirkung des Äthylendiguanidins ungefähr doppelt so stark wie bei β -oxy-äthylguanidin. Tetramethyldiguanidin hat ganz wenig stärkere Wirkung wie bei Äthylendiguanidin, was wahrscheinlich dem nicht ganz reinen Präparat zuzuschreiben wäre. Beim Pentamethyldiguanidin ist die Wirkung auffallend verstärkt, und fast fünffach so gross wie die des vorigen.

Wenn man die CH_2 -Kette bis auf 6 verlängert, so ist die Wirkung fast zehnfach stärker als die des Präparates mit 5 CH_2 -Ketten.

Zum Vergleich haben wir uns Synthalin aus Deutschland kommen lassen; das Resultat desselben ist auch in derselben Tabelle angeführt, ebenso die Ergebnisse der peroralen Applikation von Penta-, Hexamethyldiguanidin und Synthalin. Bei der peroralen Applikation haben wir im Vergleich mit der subkutanen keinen Unterschied finden können. Und das Resultat zeigt, dass das käufliche Synthalin, so wohl bei subkutaner wie auch bei peroraler Applikation, gar nicht stärker als Hexamethyldiguanidin ist.

Zum Schluss sprechen wir Herrn Prof. Dr. R. Majima für seine freundliche Hilfe unseren verbindlichsten Dank aus.

Tabelle.

Guanidinderivate				Blutzucker %										Bemerkungen
Nr.	Arten	Zahl der CH ₂ -Kette	pro kg (mg)	vor der Injektion	nach der Injektion									
					1 Stde.	3 Stdn.	5 Stdn.	7 Stdn.	9 Stdn.	24 Stdn.	30 Stdn.	48 Stdn.		
21	[R-(CH ₂) ₂ -R] SO ₄ H ₂ 1·2·Äthylendi-guanidinsulfat	2	50 100	0,091 0,083	0,108 0,119	0,102 0,146	0,075 0,101	0,074 0,075	0,063 0,067	0,089 0,089				
18	[R-(CH ₂) ₄ -R] SO ₄ H ₂ 1·4·Tetramethylendi-guanidinsulfat	4	50 100	0,095 0,085	0,076 0,063	0,058 0,059	0,053 0,075	0,053 0,082	0,051 0,066	0,068 0,051	0,045	0,074	Nach 29 Stunden in hypotonischem Zustand gestorben	
19	[R-(CH ₂) ₅ -R] SO ₄ H ₂ 1·5·Pentamethylendi-guanidinsulfat	5	10 20 30	0,085 0,121 0,095	0,094 0,104 0,081	0,074 0,059 0,081	0,081 0,08 0,064	0,08 0,083 0,047	0,078 0,09 (K)	0,084 0,084 0,061	0,082 0,063 0,063	0,093 0,075 0,076	Leichte Krämpfe eingetreten, aber weiter gelebt.	
22	[R-(CH ₂) ₆ -R] 2HCl 1·6·Hexamethylendi-guanidinhydrochlorid	6	1,5 3 5	0,097 0,097 0,083	0,097 0,11 0,078	0,089 0,107 0,075	0,092 0,10 0,062	0,081 0,10 0,057	0,077 0,097 0,039	0,063 0,066 0,036	0,076 0,066 0,021 (K)	0,081 0,051	6 Tage nach der Injektion gestorben. Nach 36 Stunden unter Krämpfen gestorben.	
	Synthalin		5 10	0,104 0,103	0,105 0,123	0,12 0,126	0,118 0,061	0,114 0,043 (K)	0,089	0,079	0,088	0,091	Gleich nach den Krämpfen gestorben.	
Perorale Applikation														
19	1·5·Pentamethylendi-guanidinsulfat	5	20 30	0,081 0,091	0,083 0,097	0,073 0,082	0,072 0,079	0,072 0,071	0,074 0,071	0,07 0,081		0,08 0,082		
22	1·6·Hexamethylendi-guanidinhydrochlorid	6	5 10	0,088 0,089	0,078 0,088	0,078 0,088	0,072 0,074	0,072 0,072	0,07 0,072	0,045 0,047	0,073 0,069	0,08 0,081		
	Synthalin		10 15	0,082 0,083	0,077 0,105	0,073 0,08	0,061 0,067	0,07 0,073	0,078 0,077	0,07 0,09		0,08 0,08		

-R = -NH.C(NH).NH₂.

K = Zeichen der Krämpfe.

-R = -NH·C(NH)·NH₂.

K = Zeichen der Krämpfe.