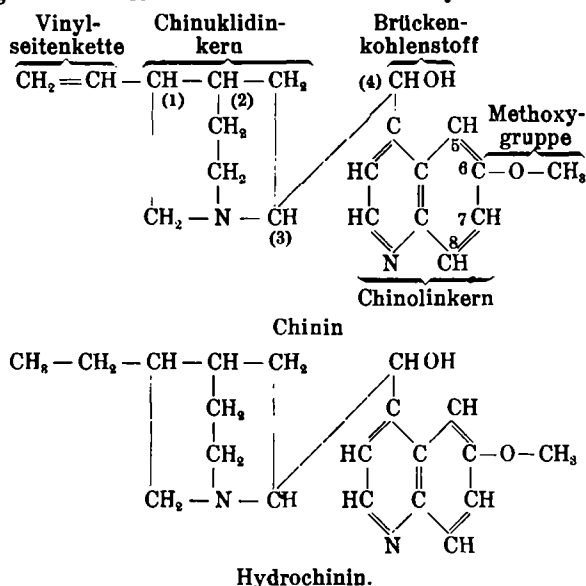


## Neuere Heilmittel aus der Gruppe der Chinaalkaloide.

Von H. THRON, Frankfurt a. M.

(Eingeg. 2./7. 1923.)

Nachdem in den ersten Jahren der Herstellung synthetischer Heilmittel und der Veredelung der Alkaloide die Aufgabe beim Chinin gelaufen hatte, Körper zu finden, die den so bitteren Geschmack des Chinins und dessen Nebenwirkungen nicht mehr haben, setzten einige Jahre später Versuche ein, das Chinin so zu verändern, daß völlig neue Heilmittel entstanden. Zum leichteren Verständnis des folgenden seien gleich hier die Formeln von Chinin und Hydrochinin hergesetzt:



Zunächst war im wesentlichen nur die am Brückenkohlenstoff befindliche alkoholische Hydroxylgruppe des Chinins verestert worden. Von den so hergestellten Estern wurden in den Arzneischatz eingeführt und haben sich darin erhalten die Ester der Äthylkohlen-säure: das Euchinin, der Salicylsäure: das Salochinin, der Kohlensäure: das Aristochin, der Diglycolsäure: das Insipin. Zahlreiche andere, wie z. B. der Ester der p-Äthoxyphenylcarbaminsäure: das Chinaphenin, der Zimtsäure: das Cinnamylchinin, der p-Aminobenzoesäure: das Aurochin, fielen dagegen der Vergessenheit anheim.

Die neuere Entwicklung der Veredelung der Chinaalkaloide begann mit der Frage nach der Bedeutung der Seitenkette in physiologischer Beziehung. Dabei wurde gefunden, daß Körper, in denen die doppelte Bindung in der Seitenkette aufgehoben ist, sei es, wie im Hydrochlorisochinin durch Anlagerung von Chlorwasserstoff, im Oxyhydrochinin durch Anlagerung von Wasser, oder wie im Hydrochinin durch Addition von Wasserstoff, sich weder in ihrer Toxizität gegenüber höheren Tieren noch in ihrer Wirkung auf freilebende Infusorien erheblich vom Chinin unterscheiden. Das nur in geringer Menge in den Chinarinden vorkommende und sehr schwer daraus isolierbare Hydrochinin wurde künstlich zuerst von den Vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co. nach der Paalschen Methode<sup>1)</sup>, dann mittels Ameisensäure und Palladium<sup>2)</sup>, endlich von Böhringer & Söhne<sup>3)</sup> durch Hydrierung bei Gegenwart von Nickel hergestellt. Seine Prüfung an trypanosomeninfizierten Mäusen ergab, daß es dem Chinin erheblich überlegen ist.

Versuche an Malaria-kranken von Giemsa und Werner<sup>4)</sup>, von Bärmann<sup>5)</sup> und Peiper<sup>6)</sup> zeigten, daß das Hydrochinin auch hier dem Chinin nicht nur gleichwertig, sondern ihm sogar überlegen ist.

Ein weiterer Vorzug des Hydrochinins besteht darin, daß sein neutrales salzsaures Salz im Gegensatz zum salzsauren Chinin in Wasser sehr leicht löslich ist, sich daher vorzüglich zu subkutanen

Injektionen eignet. Unter dem Namen Tussalvin<sup>7)</sup> kommen auch Ampullen mit salzsaurem Hydrochinin zum Einspritzen in die Muskeln bei Keuchhusten in den Handel.

Ferner wird es gegen die gleiche Krankheit in Form von Klistieren unter dem Namen Tussilyt<sup>7)</sup> verwendet. Bedauerlicherweise ist aber die Verwendung des Hydrochinins gering geblieben.

Auch dem Äthylcuprein, in dem sich an Stelle der Methoxygruppe des Chinins eine Äthoxygruppe befindet, ist sein in der Seitenkette hydriertes Derivat, das Äthylidihydrocuprein, erheblich überlegen.

Der nächste Schritt war der Aufbau von Körpern, in denen das Methyl der Methoxygruppe im Chinolinkern des Chinins durch andere Alkyle ersetzt ist. Während sich das dem Chinin zugrunde liegende Phenol, das Cuprein, aus dem Chinin nicht darstellen läßt, man daher zu seiner Gewinnung auf die sehr selten gewordene Rinde der China cuprea angewiesen ist, erhält man in ganz glatter Reaktion aus dem Hydrochinin durch Verseifung der Methoxygruppe das in der Seitenkette hydrierte Cuprein, das Hydrocuprein. Aus ihm wurden durch Alkylierung die Homologen des Hydrochinins, die Alkylhydrocupreine<sup>8)</sup>, dargestellt.

Die physiologische Bearbeitung dieser sich medizinisch außerordentlich interessant verhaltenden Körper verdanken wir J. Morgenroth und seiner Schule.

Während das Chinin ebenso wie das oben erwähnte Hydrochinin dem Pneumococcus, dem Erreger der Lungenentzündung, gegenüber sich als nur wenig wirksam erweisen, ist das nächste Homologe, das Äthylhydrocuprein, Optochin genannt, ein Spezifikum gegen diesen wichtigen Krankheitserreger.

Das nächst höhere Homologe, das Propylhydrocuprein, ist dagegen wieder erheblich weniger wirksam, jedoch erscheint der Abfall der Wirkung nicht so jäh wie zum Hydrochinin<sup>9)</sup>.

Noch viel geringer ist die Wirksamkeit der kohlenstoffreicheren Homologen. Dem Butyl- und Amylhydrocuprein kommt eine eben merkbare Wirkung zu; die noch höheren Homologen sind wirkungslos.

Betrachtet man aber die Wirksamkeit dieser Homologen des Hydrochinins an einem anderen Krankheitserreger, dem Streptococcus, so bietet sich ein ganz anderes Bild dar. Das Maximum der Wirkung liegt hier nicht wie beim Pneumococcus bei der Äthoxygruppe, sondern hier sind die höheren Homologen, besonders das Isoamyl- und das Oktylhydrocuprein die Körper, die die intensivste Wirkung entfalten. Mit noch höherer Kohlenstoffzahl der zur Ätherbildung dienenden Alkylgruppe sinkt aber auch hier die Wirksamkeit wieder, und die ganz hohen Homologen, wie z. B. das Dodecyl- oder das Cetylhydrocuprein üben gar keine Wirkung mehr aus. Um bei Körpertemperatur innerhalb 24 Stunden eine Abtötung von Staphylokokken und Streptokokken zu erzielen, ist nötig eine Konzentration von:

Lysol . . . . .	1 : 800
Phenol . . . . .	1 : 800
Sublimat . . . . .	1 : 2500
Chinin . . . . .	1 : 1000—4000
Hydrochinin . . . . .	1 : 2000—6000
Äthylhydrocuprein . . . . .	1 : 2—8000
Isopropylhydrocuprein . . . . .	1 : 3—8000
Isobutylhydrocuprein . . . . .	1 : 10—20000
Isoamylhydrocuprein . . . . .	1 : 20—40000
Isoheptylhydrocuprein . . . . .	1 : 20—40000
Isooctylhydrocuprein . . . . .	1 : 40—80000
Decylhydrocuprein . . . . .	1 : 10—20000
Dodecylhydrocuprein . . . . .	1 : 10—15000

Die absolute Desinfektionswirkung ist also eine sehr hohe, sie ist um so höher zu bewerten, da sie auch in eiweißhaltigen Flüssigkeiten zur Geltung kommt, durch die die meisten anderen Desinfektionsmittel ausgefällt werden.

Die Homologen des Hydrochinins mit 5—8 Kohlenstoffatomen in der Alkoxygruppe beeinflussen außer den genannten Eitererregern noch sehr intensiv die Bazillen der Diphtherie, des Gasbrandes, des Tetanus und des Milzbrandes<sup>10)</sup>. Sie üben auch hier eine stärkere desinfektorische Wirkung aus als z. B. das Sublimat. Alle hier er-

<sup>1)</sup> D. R. P. 234137, 252136.

<sup>2)</sup> D. R. P. 267306.

<sup>3)</sup> D. R. P. 306939, 307894.

<sup>4)</sup> Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 1912, Beiheft 4.

<sup>5)</sup> Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 1914, Bd. 18.

Angew. Chemie 1924. Nr. 2.

<sup>6)</sup> Pharm. C. 12, 1336.

<sup>7)</sup> Süddtsch. Ap. Ztg. 14, 287.

<sup>8)</sup> Vereinigte Chininfabriken Zimmer & Co., D. R. P. 254712.

<sup>9)</sup> Ztschr. f. Immunitätsforschung 29, 227 [1920].

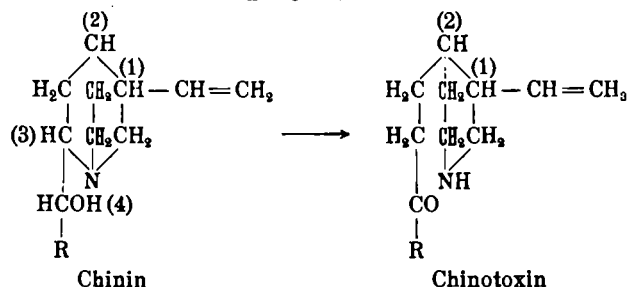
<sup>10)</sup> Bieling, Biochem. Ztg. 1918, 211.

wähnten Infektionserreger gehören zu den grampositiven, auf die gram-negativen Bazillen (Typhus, Paratyphus, Cholera, Dysenterie) wirken die Chinaalkaloide und ihre Homologen dagegen nicht ein.

Während die Zahl der Kohlenstoffatome der Alkoxygruppe einen so großen Einfluß auf das Verhalten dieser Hydrocupreinäther ausübt, ist die Konfiguration dieser Kohlenstoffatome ohne Belang.

Propyl- und Isopropyl, Amyl- und Isoamyl-, normal oder sekundär Oktylhydrocuprein bieten keine Verschiedenheiten in der Wirkung. Ebenso ändert die Einführung einer doppelten Bindung in die Alkyle an ihrer Wirkung fast nichts. Allylhydrocuprein ist ungefähr so wirksam wie Propylhydrocuprein. Dem Styrylhydrocuprein kommt keine besondere Wirkung zu.

Durch Kochen mit verdünnten org. Säuren oder durch Schmelzen ihrer sauren Salze wird in den Chinaalkaloiden der Chinuclidin-



ring aufgespalten, es entstehen die Chinicine, jetzt meist Chinatoxine genannt. Früher standen dieselben im Rufe großer Giftigkeit. Sie sind jedoch nach neueren Forschungen nicht mehr als doppelt so giftig als die entsprechenden Ausgangskörper<sup>11)</sup>. Auf die Bildung solcher Körper im Organismus wurde noch von Biddle<sup>12)</sup> und von Kaufmann<sup>13)</sup> die Nebenwirkungen der Chinaalkaloide geschoben. Diese Annahme mußte sich prüfen lassen, wenn man die letzteren so veränderte, daß sie nicht mehr in die gefürchteten Toxine übergehen konnten. Es geschah dies dadurch, daß man das am Brückenkohlenstoff neben der alkoholischen Hydroxylgruppe befindliche Wasserstoffatom durch Alkyle ersetzte. Erhalten wurden diese Homologen mit tertiärer Hydroxylgruppe ( $\text{R} - \text{COH} - \text{R}$ ) durch Behandeln der China-

Alk.

ketone mit Grignardschen Verbindungen<sup>14)</sup>. Sie verhielten sich nun nicht anders als die gewöhnlichen Chinaalkaloide, hatten also ebenfalls noch deren Nebenwirkungen.

Zur gleichen Anschauung, daß nämlich die Nebenwirkungen der Chinaalkaloide nicht von einem Übergang in die Chinatoxine herühren, ist Sollmann<sup>15)</sup> gelangt.

Nach ihm ist eine Giftwirkung von der Umsetzung des Chinins zu Chinotoxin nicht zu fürchten.

Das, wie oben schon erwähnt, überhaupt nur wenig giftige Chinotoxin bildet sich nämlich im Körper nicht aus Chinin. Aber auch in Chininlösungen, die Säuren enthalten, entsteht es so langsam, daß irgendeine Gefahr nicht vorliegt. Die Umwandlung des Chinins beim Stehen seiner Lösungen verläuft anders und führt zur Bildung eines unlöslichen amorphen Körpers, der nicht mehr wirksam ist. Durch die eben erwähnte Untersuchung der Chinaalkaloide mit tertiärer Hydroxylgruppe ist auch die Annahme, daß die Giftigkeit der Basen bedingt wäre durch einen Übergang in die giftig wirkenden Chininone,  $\text{R} - \text{CHOH} - \text{R}_1 \rightarrow \text{R} - \text{CO} - \text{R}_1$ , hinfällig; in diese von Rabe hergestellten Verbindungen können natürlich Basen der Konstitution  $\text{R} - \text{C}(\text{OH}) - \text{R}_1$  nicht übergehen.

Alk.

Der Übergang in die Toxine, bei dem die asymmetrischen Kohlenstoffatome 3 und 4 des Chinins verschwinden, verändert die Wirkung auf Trypanosomen nicht. Ebenso ist die den Ausgangskörpern eigene Wirkung auf Streptokokken und Staphylokokken voll erhalten geblieben, häufig kommt ihnen sogar eine raschere und promptere Wirkung zu<sup>16)</sup>. Dagegen verliert das Äthylhydrocuprein, das Optochin, bei dieser Umwandlung seine Pneumokokkenwirkung vollständig. Den gleichen Verlust erleidet es auch schon durch eine viel geringfügigere Änderung im Moleküle, nämlich durch andere Anordnung der Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatome 3. Dem so außerordentlich wirksamen Äthylhydrocuprein steht sein ganz unwirksames Stereoisomeres, das Äthylhydrocupreinidin, gegenüber. In

bezug auf den Malariaerreger ist diese Änderung ganz ohne Bedeutung; Chinin und sein ebenfalls in der Chinarinde vorkommendes Stereoisomeres, das Chinidin, wirken nahezu gleichmäßig gut auf denselben ein.

Morgenroth versucht aus diesem Verhalten Schlüsse zu ziehen, welche Gruppen zur Einwirkung auf bestimmte Krankheitserreger nötig sind. Zum Zustandekommen der Malariawirkung müssen außer den in allen Chinabasen gleichmäßig vorhandenen asymmetrischen Kohlenstoffatomen 1 und 2 auch die Kohlenstoffatome 3 und 4 asymmetrisch sein; die räumliche Anordnung ihrer Substituenten ist aber gleichgültig. Pneumokokkenwirkung dagegen ist nur vorhanden, wenn die Substituenten am Kohlenstoffatom 3 linksdrehend angeordnet sind. Um Streptokokken- und Staphylokokkenwirkung zu erzielen, sind die asymmetrischen Kohlenstoffatome 3 und 4 überhaupt nicht nötig.

Bedenkt man, daß bei den 4 asymmetrischen Kohlenstoffatomen der Chinaalkaloide außer den natürlich vorkommenden beiden Stereoisomeren noch 14 andere zu konstruieren sind, über deren Wirkung sich zunächst gar nichts aussagen läßt, so sieht man, welche Arbeit hier noch des Chemikers und Chemotherapeuten harret.

Von den Homologen des Hydrochinins sind durch die Vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co. das Äthylhydrocuprein unter dem Namen Optochin, jetzt in den Vereinigten Staaten von Nordamerika Numoquin genannt, das Isoamylhydrocuprein als Eucupin und das sekundär Oktylhydrocuprein als Vuzin (genannt nach dem Städtchen Vouziers, in dessen Kriegslazarett seine umfangreichere Verwendung zuerst stattfand) in den Arzneischatz eingeführt worden.

Optochin wird bei Pneumonie, Pneumokokkenmeningitis und Ulcus corneae serpens, einem durch den Pneumococcus hervorgerufenen Geschwür des Auges, verwendet.

Eucupin hat sich innerlich bei Influenza, äußerlich bei Abszessen, Blasenleiden, Nasen- und Rachendiphtherie bewährt.

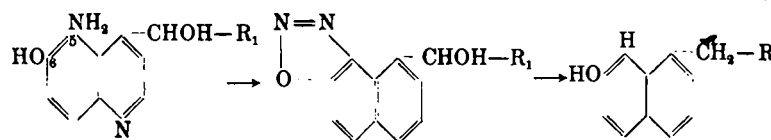
Vuzin dient als Antiseptikum bei der Behandlung von Abszessen, und zwar nicht nur zu Wundspülungen, sondern auch zur Infiltration in das Gewebe selbst, zur Tiefenantisepsis.

Von der Firma Howard & Sons wird in England Isopropylhydrocuprein unter dem Namen Cincaïn<sup>17)</sup> gegen Influenza, Scharlach, Diphtherie und andere Affektionen der Nase und des Rachens herausgebracht.

Nitriert man das Chinin, so tritt die Nitrogruppe in Stellung 5 ein. Aus diesen Nitroverbindungen erhält man durch Reduktion die Aminoverbindungen<sup>18)</sup>.

Physiologisch verhalten sich dieselben wie die Ausgangskörper. Zu den gleichen Aminoverbindungen gelangen Böhringer & Söhne, Mannheim-Waldhof<sup>19)</sup>, indem sie die eine freie Phenolgruppe enthaltenden Chinaalkaloide, Cuprein und Hydrocuprein, mit Diazoniumsalzen kuppeln, die erhaltenen Azoverbindungen durch Spaltung mit reduzierenden Mitteln in Aminocuprein und Aminohydrocuprein überführen und in letzteren die Phenolgruppe alkylieren.

Durch Diazotieren dieser 5-Aminoverbindungen der Chinaalkaloide, die in Stellung 6 eine freie oder alkylierte Phenolgruppe besitzen, entsteht sowohl bei längerem Stehen der sauren Lösung als auch beim Alkalischemachen ein und dasselbe Diazoanhydrit. Beim Erhitzen in saurer Lösung wird die Diazogruppe durch Wasserstoff ersetzt, gleichzeitig findet aber auch eine Reduktion der alkoholischen Hydroxylgruppe, statt und es entsteht ein Hydrocuprein genannter Körper,



der merkwürdigerweise mit Desoxyhydrocuprein nicht identisch, sondern ihm wahrscheinlich stereoisomer ist. Durch Alkylierung desselben entstehen die Alkylhydrocupreine<sup>20)</sup>. Die letzteren werden auch direkt, jedoch in schlechter Ausbeute erhalten, wenn man die schwach schwefelsaure Lösung der Diazoverbindung der entsprechenden Cupreinäther bei 0° sofort mit Kupferpaste verrührt. Über die Wirkung dieser Körper, die medizinische Anwendung finden sollen, ist noch nichts bekanntgeworden.

Öchslein<sup>21)</sup> hat durch Einwirkung von Dichlorarsinobenzoylchlorid auf Chinin den Dichlorarsinobenzoesäurechininester

<sup>11)</sup> Berliner klin. W. 1917, 60.

<sup>12)</sup> Berichte 45, 526.

<sup>13)</sup> Berichte 46, 1823.

<sup>14)</sup> D. R. P. 279012. Ver. Chin.-Fbr., Zimmer & Co.

<sup>15)</sup> Journ. Americ. Medic. Assoc. 1921, 199.

<sup>16)</sup> Bieling, Biochem. Ztg. 1918, 212.

<sup>17)</sup> Pharm. Journ. 110, 82 [1923].

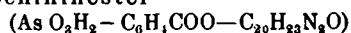
<sup>18)</sup> Ver. Chin. Fbr. Zimmer & Co., D. R. P. 283537. Howard & Sons. Engl. Pat. 182986

<sup>19)</sup> D. R. P. 355113. Giemsa und Halberkann, Ber. 52, 906.

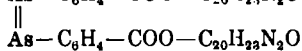
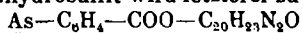
<sup>20)</sup> Böhringer & Söhne D. R. P. Anm. B. 98758 Kl. XII Ber. 54, 1167.

<sup>21)</sup> Ch. C. 11, II, 1127; 12, II, 1919.

dargestellt. Durch Behandeln mit Wasserstoffsuperoxyd geht er in Benzarsinsäurechininester



über. Durch Natriumhydrosulfid wird letzterer zu Benzarsenochinin



reduziert. Diese Verbindungen sind gegen Trypanosomen wirksam, aber auch so toxisch, daß von ihrer Verwendung als Heilmittel Abstand genommen wurde.

Durch Behandeln des Chinins mit Mercuriacetat<sup>23)</sup> lagern die Farbwerke Höchst letzteres an die Vinylgruppe des Chinins an. Die so erhaltene Verbindung  $\text{R}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{HgO}-\text{CO}-\text{CH}_3$  besitzt große Desinfektionswirkung. Gonokokken und Spirochäten gegenüber ist es noch weit wirksamer als Chinin, das ja in Form der Merckschen Duantisalbe eines der besten der bisher bekannten Prophylactica gegen Geschlechtskrankheiten ist.

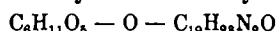
E. Merck, Diehl und Mayer<sup>24)</sup> haben gefunden, daß der Acetylsalicylsäureester des Chinins und seiner Derivate (Äthylhydrocuprein) temperatursteigernde Wirkung besitzen. Dargestellt werden diese Ester durch Behandeln der Chinaalkaloide mit Acetylsalicylsäurechlorid. Die gleichen Körper erhält Bayer in Elberfeld<sup>25)</sup> durch Behandeln des unter dem Namen Salochinin verwendeten Salicylsäurechininesters mit acetylierenden Mitteln. Das acetylsalicylsäure Salz dieses Chininesters kommt unter dem Namen Aspochin<sup>26)</sup> durch das Chemische Laboratorium Prof. Dr. Goldschmidt in Charlottenburg in den Handel. Es soll gegen Rheumatismus, Bronchialasthma und Menstruationsbeschwerden verwendet werden.

Des weiteren sind eine Anzahl neuer Salze der Chinaalkaloide zur medizinischen Verwendung vorgeschlagen worden. Bayer, Elberfeld<sup>26)</sup>, stellt die Salze der Arylalkylbarbitursäuren her, die die Eigenschaften der Basen in erheblich verstärktem Maße besitzen sollen und außerdem noch schlafmachende Wirkung haben. Die Vereinigung der Wirkung des Chinins mit der des Veronals ist E. Merck, Darmstadt<sup>27)</sup>, in den Chinaalkaloidsalzen der Diäthylbarbitursäure geschützt worden. Als drittes barbitursäures Salz hat die Gesellschaft für chemischen Industrie in Basel<sup>28)</sup> ein Patent auf die Salze von Chinin und seinen Derivaten (Euchinin, Äthylhydrocuprein) mit Diallylbarbitursäure genommen.

Nachdem so in den Salzen mit Dialkyl, Aralkyl und Diallylbarbitursäure neue überraschende Wirkungen entdeckt worden sind, werden wohl bald auch die noch ausstehenden Salze mit Monoalkyl-, Alkylallyl- und Arylallyl-Barbitursäure „erfunden“ werden.

Ein Salz des Chinins mit der 4-Äthoxyphenylmalonamidsäure ist der Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation<sup>29)</sup> patentiert worden. Die antifebrile Wirkung der 4-Äthoxyphenylmalonamidsäure soll in diesen Salzen durch die gleichzeitige Anwesenheit von Chinin eine erhebliche Verstärkung erfahren, so daß es möglich ist, mit kleineren Dosen des Salzes auszukommen, als von der Säure oder Chinin für die gleiche Wirkung nötig wäre.

Karrer<sup>30)</sup> hat das d-Glykosid des Hydrocupreins



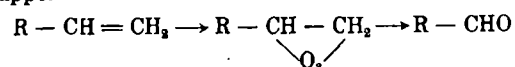
durch Einwirken von Acetobromglykose auf Hydrocuprein-Natrium und Abspalten der Acetylgruppen aus dem zunächst entstandenen Hydrocuprein-tetraacetylglykosid dargestellt. Toxizität und Wirksamkeit dieses interessanten Körpers stimmen annähernd mit Hydrocuprein überein; durch Einführung des Glykoseresites ist also nicht wie in vielen anderen Fällen die Wirkung des zugrunde liegenden Stoffes stärker geworden.

Ein Produkt, das bakterizide Wirkung hat, aber weniger reizt als Silbernitrat, erhält R. L. Crowe<sup>31)</sup>, in Memphis, Tennessee, indem er zu einer Lösung von Silberphosphat in sirupöser Phosphorsäure Chininhydrat im Überschuß gibt, wobei ein Gemisch von Chinin-silberphosphat mit Chininphosphat entsteht.

Dr. Röttinger<sup>32)</sup> in Wien hat sich ein Doppelsalz von weinsaurem Chinin mit Hexamethylentetramin schützen lassen. Euphysolchinin<sup>33)</sup> der Firma Brocades & Stheemann ist

arabinsaures Chinin, das sowohl in trockener Form wie gelöst in Ampullen zu intravenösen Einspritzungen in den Handel kommt. Durch überschüssige Arabinsäure wird das arabinsaure Chinin in kolloidaler Lösung gehalten. Nach Korteweg<sup>34)</sup> gewährt der kolloidale Zustand des Chinins in diesem Präparate keine Verbesserung der therapeutischen Wirkung, letztere entspricht vielmehr nur dem Chinin-gehalt. Auch nach Bijlsma<sup>35)</sup> ergab die pharmakologische Untersuchung dieses Präparates keine besonderen Vorteile in der Behandlung der Malaria: 4 Teile Euphysolchinin entsprechen 1 Teil salzsaurem Chinin.

In neuester Zeit hat L. Seckles<sup>36)</sup> durch Behandeln von Chinaalkaloiden mit Ozon deren Ozonide und aus diesen durch Schütteln mit Wasser Aldehyde dargestellt. Das Ozon lagert sich an die doppelte Bindung der Seitenkette an, durch das Behandeln mit Wasser findet Aufspaltung statt, und man hat nun an Stelle der Vinylgruppe die Aldehydgruppe.



Leider haben diese sehr interessanten Körper, Cinchoninal und Chininal genannt, ebenso wie ihre Derivate, außerordentlich wenig Neigung zur Kristallisation.

Das Verhalten von Chinin und Herapathit, der Additionsverbindung von Jod an Chininsulfat, gegen Tumoren wurde von Fränkel<sup>37)</sup> geprüft. Eine Einwirkung ließ sich nicht feststellen. Zum gleichen Zwecke wurden von den Vereinigten Chininfabriken Zimmer & Co.<sup>38)</sup> selenhaltige Verbindungen dargestellt durch Einwirken von Selenigsäurehydrid auf eine Lösung der Hydrochinaalkaloide in konzentrierter Schwefelsäure und Kochen des mit Wasser verdünnten Reaktionsproduktes. Es werden so feurig gelbe Nadeln erhalten, deren leicht lösliches salzsaures Salz in schönen granatroten Prismen kristallisiert. Eine Wirkung auf Krebszellen konnte bisher noch nicht festgestellt werden.

Heidelberger und Jakobs<sup>39)</sup> haben außer einer großen Reihe neuer Derivate der Chinaalkaloide in dankenswerter Weise von schon bekannten Verbindungen die Konstanten und die physiologische Wirkung bestimmt. Zu einem neuen Heilmittel haben ihre Untersuchungen, die die Morgenrothschen Angaben in jeder Beziehung bestätigt haben, bisher nicht geführt.

Chinidin, das Stereoisomere des Chinins — in geringerem Maße auch Chinin selbst — vermag überraschend rasch eine bedrohliche Störung der Herzfunktion, das Vorhofflimmern, zu beseitigen, selbst in Fällen, in denen Digitalis und Strophantus im Stiche lassen, eine Beobachtung, durch die die vielseitige Anwendungsmöglichkeit der Chinaalkaloide um eine neue bereichert worden ist.

Nach Untersuchungen von Michaelis und Dernby<sup>40)</sup> ist die Reaktion des Mediums, in dem die Alkaloide zur Wirkung kommen, für ihre desinfektorische Wirksamkeit von großer Bedeutung. Die bakterizide Wirkung steigt stark mit zunehmender Alkalität. Es kommt dies daher, daß nur die Basen, aber nicht ihre Ionen wirksam sind. Bei der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes (pH = 7,4) ist die Aktivität des Eucupins Staphylokokken gegenüber 0,6–0,7, wenn wir die maximale Aktivität = 1 setzen. Im Gewebe (pH = 7) ist die Aktivität nur noch die Hälfte und in den Entzündungsexsudaten (pH = 6) gar nur noch  $\frac{1}{6}$ – $\frac{1}{8}$ . Es ist daher zur Wirkung in den letzteren eine 6–8mal so große Alkaloidkonzentration nötig als unter optimalen Bedingungen. Für weitere Forschungen nach inneren Desinfektionsmitteln ergibt sich daraus, entweder Körper zu finden, deren Wirksamkeit so groß ist, daß sie auch bei ungünstigem pH noch wirken, oder aber von Körpern von gleicher Wirksamkeit denjenigen herauszusuchen, der sein Wirkungsoptimum bei pH = 6,5–7,0 hat, statt wie die bisher bekannten Alkaloide bei 8.

Wie aus dem Angeführten ersichtlich, herrscht auf dem Gebiete der Chininchemie reges Leben. Die eingehende physiologische Untersuchung der hergestellten Ab- und Aufbauprodukte erfordert aber sehr viel Zeit und Mittel, und es vergehen Jahre, bis systematische Versuchsreihen gründlich durchgearbeitet sind. Nicht weniger Zeit ist dann noch zur klinischen Erprobung nötig. [A. 154.]

<sup>23)</sup> D.R.P. Anm. F. 42 334. Kl. XII p.

<sup>24)</sup> D.R.P. 338 853.

<sup>25)</sup> D.R.P. 365 682.

<sup>26)</sup> Pharm. Zentralh. 21, 459, 22, 124.

<sup>27)</sup> D.R.P. 247 188.

<sup>28)</sup> D.R.P. 249 908. 291 421.

<sup>29)</sup> D.R.P. 329 772.

<sup>30)</sup> D.R.P. 357 753.

<sup>31)</sup> Ber. 49, 1644.

<sup>32)</sup> Amerik. Pat. 1 399 604.

<sup>33)</sup> D.R.P. 325 156.

<sup>34)</sup> Apoth. Ztg. 1922, 440.

<sup>35)</sup> Nederl. Tijdschr. Geneeskunde 66, II, 1384.

<sup>36)</sup> Nederl. Tijdschr. Geneeskunde 66, II, 1390.

<sup>37)</sup> Rec. trav. Chim. Pays-Bas. 42, 69.

<sup>38)</sup> Wiener klin. Wochenschr. 29, 198.

<sup>39)</sup> D.R.P. 331 145.

<sup>40)</sup> Journ. americ. chem. soc. 41, 817, 2090. 42, 1481. 44, 1073.

<sup>41)</sup> Ztschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie. 1922. 217.