

Neuere Arbeiten auf dem Gebiete der Chemotherapie.

Von Prof. Dr. GIEMSA, Hamburg.

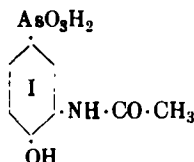
Vorgetragen in der Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie auf der 41. Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker in Dresden am 31. Mai 1928.

(Eingeg. 31. Mai 1928.)

Seit Dr. Heymann und ich die Ehre hatten, im Plenum der Rostocker Hauptversammlung (1924) einen Überblick über die neuere Entwicklung der Chemotherapie geben zu dürfen, hat die Forschung auf diesem Gebiete erfreulicherweise zu weiteren recht beachtenswerten Ergebnissen geführt. Sie erstrecken sich sowohl auf Kohlenstoffverbindungen, die wirksame Metalle enthalten, wie auf solche, die gänzlich frei hiervon sind. Ich will mich zunächst mit ersteren beschäftigen und mit denen des Arsens beginnen.

Während Paul Ehrlich die „dreiwertiges“ Arsen enthaltenden Arsenobenzole generell für klinisch am wertvollsten hielt, konnte in den letzten Jahren der Nachweis erbracht werden, daß auch einige Benzolarsinsäuren bei gewissen Infektionskrankheiten Wertvolles leisten und den Arsenoverbindungen gegenüber in mancher Hinsicht sogar Vorteile bieten. Es sind hauptsächlich zwei Arsinsäuren, die sich in der Praxis gut bewährt haben, das *Stovarsol* und das *Tryparsamid*.

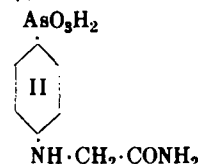
Ersteres, auf das ich bereits in Rostock kurz hinwies, ist bekanntlich eine 3-Acetylamino-4-oxy-1-arsinsäure (I),



die Ehrlich schon in den Händen hatte, aber klinisch nicht verwenden ließ. Man kann heute mit Recht behaupten, daß diese Verbindung, die Fournéau und seine Mitarbeiter in der Therapie der Syphilis einführten und die auch von den Höchster Farbwerken unter dem Namen *Spirocid* in den Handel gebracht wird, ihre Feuerprobe im allgemeinen gut bestanden hat, und daß die Skepsis, die man dem Präparat anfangs entgegenbrachte, zum größten Teil verschwunden ist. Diese Verbindung wird, ebenso wie die Salvarsane, aus der Benda'schen 3-Nitro-4-oxy-1-arsinsäure dargestellt. Es sind also immer wieder Verbindungen der Stellung $\text{As} : \text{NH}_2 : \text{OH} = 1 : 3 : 4$, die sich als besonders wertvoll erwiesen haben. Wenn das Mittel in bezug auf Wirksamkeit auch nicht an die des Salvarsans heranreicht, so bildet es insofern eine willkommene Bereicherung unseres Arzneischatzes, als es im Gegensatz zu den Arsenobenzolen die sehr bequeme und oft erwünschte Verabreichung „per os“ gestattet. Hervorzuheben ist auch seine große Unempfindlichkeit gegen den Luftsauerstoff, die hoch einzuschätzen ist, da gerade Zersetzungen von arsenhaltigen Kohlenstoffverbindungen in der Regel mit einer erheblichen Zunahme der Giftigkeit verbunden sind. Allerdings darf nicht übersehen werden, daß dieses Präparat mit verschiedenen anderen Arsinsäuren die Eigenschaft teilt, auf den Sehnerv schädigend einzuwirken, was beim *Stovarsol* allerdings nur nach längerer Verabreichung übermäßig großer Dosen beobachtet wurde.

Die andere Verbindung, das von Jacobs und Heidelberger aufgefundene *Tryparsamid*, ist sehr

nahe verwandt mit Atoxyl. Es ist eine N-Phenylglycinamid-p-arsinsäure (II),



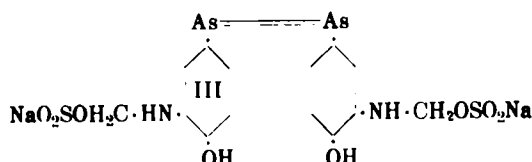
die durch Umsetzung der Arsansäure mit Chloracetamid gewonnen werden kann. Ihr Hauptindikationsgebiet sind die Trypanosen, und ihre wertvollste Eigenschaft liegt darin, daß sie die afrikanische Schlafkrankheit auch in ihrem „zweiten“ Stadium noch zur Heilung zu bringen vermag, d. h., wenn die Parasiten bereits in die Zerebrospinalflüssigkeit eingedrungen sind, wo sie von anderen Mitteln nur schwer erfaßt werden. In dieser Hinsicht ist Tryparsamid auch den Arsenobenzolen überlegen, obschon einige hiervon auf Trypanosomen im Versuch mit kleinen Laboratoriumstieren weit stärker einwirken als jenes. Ein Idealmittel für die Therapie dieser Spätstadien ist Tryparsamid aber noch nicht, denn in manchen Schlafkrankheitsgebieten bleiben die Erfolge aus, was Kleine, der kürzlich hierüber berichtete, auf eine regionär verschiedene Virulenz der Parasiten zurückführt. In solchen Fällen kommt man dann aber auch nicht mit forcierten Kuren zum Ziel, denn auch diese Arsinsäure beginnt dann neurotrop zu wirken, und schwere Sehstörungen bzw. Erblindungen sind dann häufig die Folge.

In einem sehr wichtigen Punkte stehen ferner sämtliche Arsenverbindungen, einschließlich des Tryparsamids, weit hinter dem arsenfreien „*Bayer 205*“ (*Germanin*) zurück, und zwar in prophylaktischer Hinsicht. Auf diese wertvolle Eigenschaft des Germanins hat ja seinerzeit schon Dr. Heymann gebührend hingewiesen, und ich möchte heute nur noch hinzufügen, daß die hervorragende Schutzwirkung, die früher von Mayer und Zeiß zunächst im Tierexperiment festgestellt wurde, nach neueren in Schlafkrankheitsgebieten vorgenommenen praktischen Versuchen auch beim Menschen voll zum Ausdruck kommt. Gelang es doch dort, die Einwohner durch eine einmalige Injektion ein halbes Jahr und länger gegen Infektionen zu schützen, während die unbehandelte Bevölkerung in der sonst üblichen Anzahl erkrankte. Das ist eine Wirkung, die wir bis heute mit keinem anderen chemischen Mittel auch nur annähernd erreichen, die wir in diesem Ausmaße überhaupt nur von Immunstoffen kannten, und deren therapeutische und epidemiologische Bedeutung gar nicht hoch genug eingeschätzt werden kann. Fraglos ist dieser Erfolg auf das lange Verbleiben des sehr hohen polypeptidartig aufgebauten Germanin-Moleküls im Organismus zurückzuführen.

Diesen so verschiedenartigen Fähigkeiten der arsenhaltigen und arsenfreien Verbindungen Rechnung tragend, ist man seit einiger Zeit dazu übergegangen, in

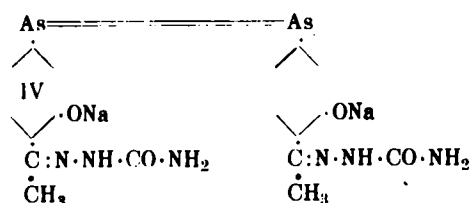
den von der Schlafkrankheit heimgesuchten Gebieten eine systematische Bekämpfung dieser Seuche zu unternehmen. In den französischen Kolonien geschieht es z. B. derart, daß man dort alle noch gesunden Leute, um sie vor der Infektion zu schützen, von Zeit zu Zeit mit Bayer 205 behandelt, bzw. mit Moranyl — so heißt das später von Fournéau hergestellte Präparat gleicher Zusammensetzung — alle Kranken der ersten Periode mit Atoxyl und alle der zweiten mit Tryparsamid. In anderen Kolonien zieht man zur Therapie auch noch Antimonpräparate hinzu. Auf diese Weise hofft man, durch rein medikamentöse Behandlung eine völlige Ausrottung dieser Seuche zu erzielen, woran vor Existenz des Bayer 205 gar nicht zu denken war.

Unter den Arsenobenzolen ist ein neues, von Kollé in Zusammenarbeit mit Chemikern der Höchster Farbwerke herausgebrachtes Derivat des Salvarsans zu erwähnen, das sogen. „Myosalvarsan“, das sich in Lösung für die „intramuskuläre“ Behandlung der Syphilis besonders gut eignet. Es ist das Dinatriumsalz der 3-3'-diamino-4,4'-dioxy-arsenobenzol-di-methylenschwefligen Säure (III),



die durch Kondensation der beiden im Salvarsan vorhandenen Aminogruppen mit formaldehydschwefliger Säure gewonnen wird. Ein Präparat von anscheinend gleicher Zusammensetzung, „Sulfarsphenamine“ genannt, ist schon früher von den Amerikanern Voegtlin und Johnson beschrieben worden, die Darstellung eines Produktes von genügender chemischer Reinheit war den Autoren aber nicht geglückt. Bei Einspritzung in den Muskel erzeugte dieses Präparat noch Schmerzen, während Myosalvarsan nach Kollé fast reaktionslos vertragen wird.

Ein weiteres, von Albert synthetisiertes neues Arsenobenzolpräparat (Albert 102) hatte anfangs eine recht günstige Beurteilung als Antilueticum gefunden, später gingen jedoch die Ansichten über die Bewertung des Mittels weit auseinander. Sein Aufbau soll sich von dem des Salvarsans wesentlich unterscheiden, sicheres hat man jedoch bisher darüber nicht erfahren können. Nach Bauer handelt es sich um einen Körper aus einer Gruppe von Verbindungen, in denen Hydrazone bzw. Semicarbazone von aromatischen bzw. aliphatischen Aldehyden und Ketonen in Parastellung durch As und außerdem noch durch OH substituiert sind. Als Beispiel solcher Verbindungen wird folgende angeführt (IV):

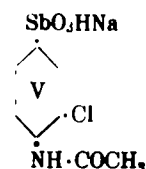


Während es sich nun bei den bis jetzt in der Chemotherapie verwendeten Arsenverbindungen ausschließlich um Benzolderivate handelt, haben in neuerer Zeit Binz und Rāth erfolgreich versucht, Arsen in den Kern heterocyclischer Ringssysteme mit cyclisch gebundenem Stickstoff (Pyridin, Chinolin) einzuführen, und die Autoren

haben vor kurzem eine Reihe wohlcharakterisierter Verbindungen dieser Art beschrieben. Sie gingen bei ihren Arbeiten von der Überlegung aus, daß arsenhaltige Derivate dieser an und für sich schon physiologisch bereits ziemlich aktiven Grundsubstanzen in chemotherapeutischer Hinsicht vielleicht mehr leisten könnten, als entsprechende Benzolderivate. Somit ist zu dem Typus des Arsenobenzols insbesondere auch der des *Arsenopyridins* resp. der *Pyridinarsinsäure* mit allen ihren Derivaten getreten. Ein Präparat, „B. R. 68“ genannt, dessen Formel einstweilen nicht veröffentlicht wurde, zeichnet sich, wie Rāth feststellte, durch eine sehr starke trypanozide Wirkung aus. In Vergleichsversuchen, die ich selbst mit diesem Präparat, mit Atoxyl und Tryparsamid bei zwei gegen Arsen verschiedenen empfindlichen Naganastämmen (Mäuseversuch) anstellte, fand ich, daß „B. R. 68“ den beiden anderen Mitteln nicht unerheblich überlegen war. Kleine, der dieses Arsenoprodukt und eine weitere zu dieser Gruppe gehörende Verbindung „B. R. 34“ in einigen Fällen von Schlafkrankheit anwandte, bezeichnete diese Präparate gleichfalls als sehr aussichtsreich. Es handelt sich somit um ein neuerschlossenes Gebiet, dessen Weiterbearbeitung offenbar zu den besten Hoffnungen berechtigt.

Auch die Forschungen in der Antimonreihe haben zu neuen, sehr bemerkenswerten Verbindungen geführt, die auf verschiedenen für die Antimontherapie in Betracht kommenden Indikationsgebieten, insbesondere bei Leishmaniosen und Trypanosomeninfektionen, Besseres leisten als der früher viel benutzte Brechweinstein.

Zu diesen Präparaten gehört das von Schmidt dargestellte *Stibosan* (Heyden 471), das Natriumsalz der m-Chlor-p-acetaminophenylstibinsäure (V),



also ein Chlorsubstitutionsprodukt des schon länger bekannten Stibenyls. Nach Napier und anderen indischen Ärzten ist z. B. Stibosan bei Kala-azar dem Brechweinstein weit überlegen. Ferner hat sich eine mit „Heyden 693“ bezeichnete Verbindung, ein Aminsatz der p-Aminophenylstibinsäure, gut bewährt, sowie ein von Brahmachari hergestelltes Präparat „Urea-Stibamine“, eine chemisch noch nicht genau erforschte Harnstoffverbindung der Heyden'schen p-Aminophenolstibinsäure. Die Formel eines weiteren, recht aussichtsreichen Präparates, des *Antimosans* (Heyden 661), ist bis jetzt ebenfalls nicht veröffentlicht worden. Aus der Literatur weiß man nur, daß die Verbindung 12,5% Antimon enthält, und daß dieses in dreiwertiger Form komplex mit einem Säurederivat des Brenzcatechins verknüpft ist. Im Gegensatz zum Brechweinstein und den meisten anderen Antimonverbindungen eignet sich das Präparat auch ausgezeichnet zur intramuskulären Injektion, was nach Ansicht vieler Kliniker verschiedene Vorteile bietet.

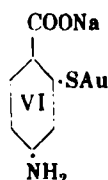
Auf das therapeutisch unterschiedliche Verhalten von Verbindungen mit 3-, bzw. 5-wertigem Antimon kann hier nicht näher eingegangen werden, ebenso nicht auf die sehr vielseitige Anwendungsmöglichkeit der Antimonverbindungen. Eine gute Übersicht hierfür findet sich in einer neueren Abhandlung von Uhlen-

huth, Kuhn und Schmidt (Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, 1925), jenen Forschern, die sich um die Weiterentwicklung des Antimongebietes besondere Verdienste erworben haben.

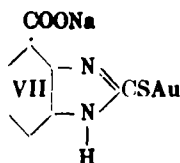
Auf dem chemisch nah verwandten Gebiete des Wismuts sind in den letzten Jahren neue Präparate von überragender Bedeutung nicht bekannt geworden. Dagegen möchte ich auf eine Arbeit meines Schülers Karfiol „Über organische Wismutkomplexverbindungen“ (Inaugural-Dissertation, Rostock 1925) hinweisen, durch welche unsere Kenntnisse über die Natur dieser für die Therapie der Syphilis so wichtigen Verbindungen erheblich erweitert werden konnten.

Praktisch nicht viel erfolgreicher waren die vielen Bemühungen, die mit antiparasitären Fähigkeiten ausgestatteten Metalle Quecksilber, Silber und Kupfer durch Überführung in Kohlenstoffverbindungen chemotherapeutisch günstig zu beeinflussen, d. h. also ihre Giftigkeit zu mindern und gleichzeitig in ihrer Heilkraft zu steigern. Zu diesen Metallen gehören auch die beiden Elemente Tellur und Thallium, denen nach neueren Feststellungen von Levaditi eine spirillozide Wirkung zukommt.

Auf den Reagensglasversuchen Robert Kochs fußend, die eine starke Giftigkeit von Goldsalzen gegenüber dem Tuberkelbazillus ergaben, hat man ferner eine Reihe goldhaltiger Kohlenstoffverbindungen synthetisiert und sie bei Tuberkulose ausprobiert. Das Präparat, das man nach dieser Richtung hin am ausgiebigsten untersuchte, ist neben *Sanocrysin*. (Natriumsalz der Aurothioschwefelsäure) das von Feldt synthetisierte *Krysolgan*, ein 4-Amino-2-aurothiophenolcarbonsaures Natrium (VI).



Die therapeutischen Ergebnisse waren jedoch sehr verschiedenartig. Manche Kliniker sahen recht gute Erfolge bei verschiedenen Formen der Tuberkulose, einige wieder sprachen den Präparaten jede Heilwirkung ab. Ein abschließendes Urteil über den Wert dieser Mittel läßt sich daher heute noch nicht fällen, ebenso wie über den eines neueren, von der I. G. Farbenindustrie „Höchst“ herausgebrachten Präparates, „*Triphal*“ genannt, das Natriumsalz der Aurothiobenzimidazolcarbonsäure (VII).



Ich will nicht unerwähnt lassen, daß sich die Berichte immer mehr, nach denen sich Goldverbindungen auch bei Behandlung der Lepra bewähren sollen.

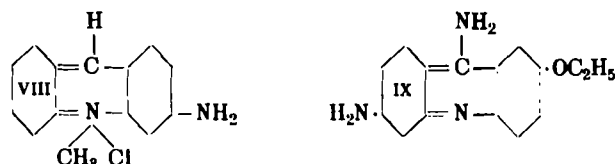
Als recht fruchtbar haben sich die Forschungen auf dem Gebiete jener Kohlenstoffverbindungen erwiesen, die gänzlich frei von wirksamen Metallen sind.

Zunächst seien kurz zwei schon längst bekannte Halogenverbindungen der aliphatischen Reihe erwähnt, der *Tetrachlorkohlenstoff* und das *Tetrachloräthylen*, die sich in den letzten Jahren als recht wirksame Anthelminthica entpuppt haben und dem als wurm-

treibenden Mittel schon früher benutzten Chloroform überlegen sind. Sie sind, innerlich verabreicht, ein spezifisches Gift für eine Anzahl von Wurmarten und haben sich besonders bei der Bekämpfung des Hakenwurmes (*Ankylostoma*) ausgezeichnet bewährt, ebenso bei der Leberegelkrankheit der Rinder und Schafe (*Fasciola hepatica*). Die Einführung der beiden Mittel in diese Therapie ist Maurice C. Hall zu verdanken.

Da nunmehr durch die Strongyloides-Kultivierung nach Fülleborn ein sehr bequemes Versuchsmaterial zur Verfügung steht und Kudicke und Weise in dessen Laboratorium eine Methode ausgearbeitet haben, die das Auffinden anthelminthischer Mittel sehr erleichtert, darf man hoffen, daß auch die Chemotherapie der Wurmkrankheiten, die noch in den ersten Anfängen ihrer Entwicklung steht, bald zu weiteren Erfolgen führen wird.

Aus der aromatischen Reihe darf auf zwei, gleichfalls schon ältere, und zwar hauptsächlich durch antibakterielle Eigenschaften ausgezeichnete Akridinderivate erneut hingewiesen werden. Es ist das von Benda dargestellte *Trypaflavin* (VIII)

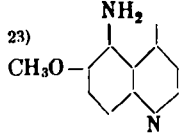


und das von Morgenroth zuerst als wirksam erkannte *Rivanol* der Höchster Farbwerke (IX). Das Trypaflavin hat sich als inneres Desinfektionsmittel bei verschiedenen Erkrankungen septischen Ursprunges, das Rivanol hauptsächlich bei der sogenannten Tiefen-antiseptis recht gut bewährt. Außerdem soll das Mittel nach Urchs bei haemorrhagisch-ulzerösen Dickdarm-affektionen verschiedener Ätiologie Vorzügliches leisten und anscheinend auch bei Amöbenruhr, so daß beiden Präparaten ein dauernder Platz in unserem Arzneischatze gesichert scheint.

Zu außerordentlichen Erfolgen haben neuere Arbeiten auf dem Pyridingebiete geführt. Die Tatsache, daß wir der Werkstätte der Natur bereits ein wichtiges, dieser Reihe entstammendes chemotherapeutisches Mittel verdanken, das Malariamittel Chinin, legte die Vermutung nahe, daß das Pyridin bzw. Chinolin als eine wertvolle Gerüstsubstanz für weitere innere Desinfektionsmittel anzusprechen sei. In der Tat lassen die neuesten Forschungsergebnisse keinen Zweifel mehr darüber, daß diese Annahme, die ja schon alt ist und bereits vielen Synthetikern Anregung zur Betätigung nach dieser Richtung gegeben hat, voll berechtigt ist.

Ehe ich die neueren Präparate dieser Klasse bespreche, möchte ich auf eine schon seit langem bekannte, von den Behringwerken vertriebene Chinolinverbindung hinweisen, die unter dem Namen „*Yatren*“ als allgemeines und insbesondere als Darmdesinfizienz empfohlen wurde, aber bis vor kurzem ein relativ wenig beachtetes Dasein führte. Das wurde mit einem Schlage anders, als Mühlens und Menk (1923) nachweisen konnten, daß Yatren ein vorzügliches Spezifikum gegen die gefürchtete Amöbendysenterie ist. Seit dieser Zeit hat die Yatrentherapie weiteste Verbreitung in allen Ländern der Welt gefunden, die von dieser heimtückischen Krankheit heimgesucht sind. Auch bei ulcerativer Colitis hat es sich ausgezeichnet bewährt.

Proteosoma-Infektion.
Wirkungsintensität von 28 verschiedenen Präparaten.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nr. des Präparates	Name des Präparates	Charakteristische chemische Gruppen	Vögel erhielten 4 Tage nacheinander je ccm	einer Lösung von %	= mg Substanz	Anzahl der Tage, um welche die Parasiten später erschienen als bei den Kontrollen	Wirkung bei menschlicher Malaria	Prozentgehalt der benutzten Lösungen bezieht sich auf einen Gehalt an
1	Cuprein	Alkaloide mit der Seitenkette: $\text{CH} - \text{CH} - \text{CH}_2$	0,25—0,3	0,5	1,25—1,5	0—4	0—+	Hydrochlorid (Base: HCl = 1:1 Mol.)
2	Chinin		0,25—0,3	1	2,5—3,0	12—13	++	"
3	Chinidin		0,25—0,3	0,5	1,25—1,5	12	++	"
4	Cinchonin		0,25—0,3	1	2,5—3,0	0—5	+	"
5	Chinäthylin		0,1	1	1	8—40	+++	"
6	Chinpropylin		0,15—0,2	1	1,5—2,0	4—10	+—++	Sulfat (Base: H ₂ SO ₄ = 2:1 Mol.)
7	Chinamylin		0,15—0,2	1	1,5—2,0	7—11	nicht sicher bekannt	"
8	Hydrocuprein	Hydrierte Alkaloide mit der Seitenkette: $\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$	0,15—0,2	1	1,5—2,0	0—4	unbekannt	Hydrochlorid (Base: HCl = 1:2 Mol.)
9	Hydrochinin		0,25—0,3	1	2,5—3,0	11	++—+++	"
10	Äthylhydrocuprein (Optochin)		0,25—0,3	0,5	1,25—1,5	6—11	+—++	"
11	Hydrochlorchinin	Derivate mit anderweitig veränderter Seitenkette: $\text{CH} - \text{CHCl} - \text{CH}_3$ $\text{CH} - \text{CHJ} - \text{CH}_3$ $\text{CH} - \text{CHBr} - \text{CH}_2\text{Br}$ $\text{CH} - \text{C} \quad \text{CH}$ $\text{CH} - \text{COOH}$ $\text{CH} - \text{COOC}_2\text{H}_5$	0,25	1	2,5	9—11	unbekannt	freier Base
12	Hydrojodchinin		0,15	1	1,5	8—10	"	"
13	Chinindibromid		0,2—0,25	1	2—3	5—12	"	"
14	Dehydrochinin		0,25—0,3	0,25	0,62—0,75	5—7	"	"
15	Chitenin		0,25—0,3	2	5,0—6,0	0	0	freier Säure
16	Chitenin-Äthylester		0,2	1	2	5—12	+—++	freiem Ester
17	Chininchlorid	Am Brücken-C-Atom verändertes Chinin: $\text{H} - \text{C} - \text{Cl}$ $\text{H} - \text{C} - \text{H}$ $\text{H} - \text{C} =$ $\text{H} - \text{C} - \text{O} - \text{CO} - \text{CH}_3$	0,15	1	1,5	0	unbekannt	freier Base
18	Desoxychinin		0,2	0,25	0,5	0	"	"
19	Chinen		0,3	1	3	0	"	"
20	Acetyl-Hydrochinin		0,1—0,2	1	1—2	0	"	Sulfat (Base: H ₂ SO ₄ = 2:1 Mol.)
21	Chinicin	Chinaketone: CH_2 $\text{CH} - \text{N} -$ CO CO	0,15	0,5	0,75	0	0	Tartarat (Base: C ₄ H ₄ O ₆ = 2:1 Mol.)
22	Chininon		0,25—0,3	1	2,5—3,0	0	unbekannt	freier Base
23	5-Aminohydrochinin	In 5-Stellung des Chinolinrestes substituiertes Hydrochinin: NH_2 $\text{CH}_3\text{O} -$ 	0,25—0,3	1	2,5—3,0	11—12	++—+++	freier Base
24	5-Chlorhydrochinin		0,15—0,2	1	1,5—2,0	11	unbekannt	"
25	5-Bromhydrochinin		0,1—0,15	1	1,0—1,5	9—10	"	"
26	Methylenblau (med. Höchst)	Außerhalb der Chininreihe stehende Antimalarica	0,15—0,2	0,5	0,75—1,0	5—6	{ nur bei Mal. quar- tana wirksam	Natronsalz
27	Stovarsol (Spirocid)		0,15—0,25	15	22,5—37,5	0—4	{ nur bei Mal. terti- ana wirksam	
28	Neosalvarsan		0,1—0,15	0,75	0,75—1,125	0	{ beeinflusst nur vor- übergehend die Schizonten der Mal. tertiana	

3. Einige Substitutionsprodukte in 5-Stellung des Chinolinringes, so das von Halberkann und mir hergestellte 5-Amino-, 5-Chlor-, 5-Brom-Hydrochinin erwiesen sich therapeutisch etwa so aktiv, wie die nichtsubstituierten Standardpräparate. Ein kleiner Unterschied zwischen Tier- und klinischem Versuch besteht hier insofern, als sich das Aminoprodukt bei der menschlichen Malaria dem Chinin als überlegen erwies.

Recht lehrreich gestalteten sich die Versuche mit einigen in der oberen Seitenkette veränderten Cupreinäthern.

Die Hydrierung der Vinyl- zur Äthylgruppe hatte nicht in allen Fällen denselben Effekt. Während Hydrochinin im Proteosomaversuch dem Chinin gleichkommt und ihm bei der menschlichen Malaria sogar überlegen ist (2 und 9), leistet das zunächst höhere Homologe, das Äthylhydrocuprein (Optochin) hier wie dort weniger als das nicht hydrierte Produkt (5 und 10). Unsere damalige Angabe, daß das unverätherte und unwirksame Cuprein durch Hydrierung aktiviert wird (1 und 8), bedarf einer Berichtigung, da bei dem ersten Versuch versehentlich eine Verwechslung mit einem anderen Präparat unterlaufen ist. Wie sich nachträglich herausstellte, ist Hydrocuprein ebenso wenig wirksam wie Cuprein, was auf dieser Tabelle bereits berücksichtigt ist.

Einige Anlagerungsprodukte (11–13) leisteten annähernd dasselbe wie Chinin. Das stark organigiftige, um zwei Wasserstoffatome ärmere Dehydrochinin (14) mit seiner charakteristischen Acetylenbindung griff die Parasiten gleichfalls an.

Dagegen versagte das um ein C-Atom ärmere und eine Carboxylgruppe aufweisende Oxydationsprodukt des Chinins, das Chitenin (15) vollkommen. Wurde die Verbindung jedoch verestert (Äthylester 16), so kamen überraschenderweise die antiparasitären Fähigkeiten wieder in starkem Maße zum Vorschein.

Die erwähnten Veränderungen an den einzelnen Gruppen und deren pharmakologische Auswirkung sind nicht nur von theoretischem, sondern auch praktischem Interesse. Insbesondere dürfte ihnen auch in heuristischer Beziehung Bedeutung zukommen, sofern es sich um die Synthese chininähnlich aufgebauter Malariamittel handelt. Haben wir doch gesehen, daß z. B. die Vinylseitenkette, deren Einführung sich bei der Chininsynthese bisher unüberwindliche Schwierigkeiten entgegenstellten, durch eine ganze Reihe anderer Gruppen – mit Ausnahme ausgesprochen saurer – ersetzbar ist, ohne daß das Gesamtmolekül seiner antimalarischen Eigenschaften beraubt wird. Ja, es hat fast den Anschein, als wenn die Seitenkette ganz entbehrlich ist.

Das Endziel unserer biologisch analytischen Vorstudien am Chinin war natürlich gleichfalls darauf gerichtet, das Proteosoma-Experiment der Auffindung neuer

antimalarischer Mittel dienstbar zu machen, und es ist uns im Laufe unserer weiteren Arbeiten auch bereits gelungen, unter den durchgeprüften, allerdings schon nach Hunderten zählenden Präparaten auf einige z. T. neue Verbindungen zu stoßen, die eine Wirkung auf die Erreger der Vogel malaria erkennen lassen. Unter ihnen befinden sich auch Abkömmlinge des Chinolins, die vom Chinin recht weit entfernt stehen. Die Arbeiten sind aber noch lange nicht abgeschlossen, und über die näheren Ergebnisse möchte ich daher erst bei späterer Gelegenheit berichten.

Auch auf Erörterungen über das Wesen der pharmakologischen Wirkung möchte ich heute nicht näher eingehen. Im allgemeinen aber kann man sagen, daß unsere Kenntnisse von den intimeren Vorgängen der chemotherapeutischen Wirkung nach wie vor noch recht viel zu wünschen lassen, und daß insbesondere auch dem Nachspüren von Gesetzmäßigkeiten, die zwischen ihr und chemischer Konstitution bestehen könnten, größere Erfolge nicht beschieden gewesen sind. Wir werden daher wohl noch auf lange Zeit hinaus auf den Weg einer wenn auch von Tag zu Tag verfeinerten Empirie angewiesen sein. Trotzdem werden Sie aus meinen Ausführungen den Eindruck gewonnen haben, daß man in den allerletzten Jahren auf dem Gebiete der Chemotherapie wieder ein ganz gewaltiges Stück vorwärtsgekommen ist.

Das größte Interesse haben begreiflicherweise die neueren Arbeiten auf dem Malariagebiete erweckt, denn es handelt sich hier um den Kampf gegen eine in allen warmen Ländern ungeheuer verbreiteten Krankheit, die dort unermesslichen Schaden anrichtet, und deren Bekämpfung mit den bisherigen therapeutischen Methoden sich als unzulänglich und dabei als äußerst kostspielig erwiesen hat. Die Auffindung neuer, dem Chinin überlegener und zugleich wohlfeiler Mittel ist daher nicht nur als ein hygienischer, sondern auch als ein wirtschaftlicher Faktor allerersten Ranges zu veranschlagen.

Da unser wissenschaftliches Rüstzeug auf diesem speziellen Forschungsgebiet nunmehr durch den Modellversuch mit Vogelproteosoma eine wertvolle Bereicherung erfahren hat, dürfte wohl bald auf weitere praktische Erfolge zu rechnen sein. Ja, ich glaube, es ist nicht zu weit gegangen, wenn ich auf Grund des im Plasmochin bereits Erreichten der Überzeugung Ausdruck gebe, daß es in absehbarer Zeit gelingen wird, auch noch die Malaria „tropica“ ganz ohne Mithilfe von Chinin zu heilen, und daß somit die Tage, in denen man gezwungen sein wird, dieses Alkaloid als Malariamittel überhaupt noch zu verwenden, als gezählt zu betrachten sind.

[A. 102.]

Fortschritte in der Chemie des Fluors.

Von Prof. Dr. OTTO RUFF, Breslau.

Vorgetragen in der Fachgruppe für anorganische Chemie auf der 41. Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker in Dresden am 1. Juni 1928.

(Eingeg. 1. Juni 1928.)

Während des Krieges und in den ersten Jahren danach ist der Besitzstand der Chemie des Fluors kaum erweitert worden. Das neue Verfahren der Darstellung von Fluor nach Argo, Mathers, Humiston, Anderson¹⁾ hat der Entwicklung einen neuen Antrieb gegeben und die durch den Krieg unterbrochene

Bearbeitung älterer Aufgaben²⁾ wieder in rascheren Gang gebracht. Von der Lösung einiger sei im folgenden berichtet.

Die Zahlenangaben bezüglich der Eigenschaften der Fluoride sind vielfach unvoll-

²⁾ Bezügl. dieser Aufgaben s. „Die Chemie des Fluors“, Otto Ruff. Verlag Jul. Springer 1920.

¹⁾ Journ. physical Chem. 23, 348 [1919].