

# Zeitschrift für angewandte Chemie

41. Jahrgang S. 731—754

Inhaltsverzeichnis: Siehe Anseigenteil S. 13

7. Juli 1928, Nr. 27

## Neuere Arbeiten auf dem Gebiete der Chemotherapie.

Von Prof. Dr. GIEMSA, Hamburg.

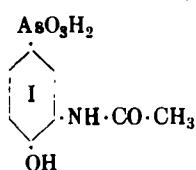
Vorgetragen in der Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie auf der 41. Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker in Dresden am 31. Mai 1928.

(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 Arsen 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 Benzol-arsinsäuren 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*.

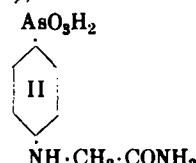
Ersteres, auf das ich bereits in Rostock kurz hinzwies, ist bekanntlich eine 3-Acetylamino-4-oxy-1-arsinsäure (I),



die Ehrlich schon in den Händen hatte, aber klinisch nicht verwenden ließ. Man kann heute mit Recht behaupten, daß diese Verbindung, die Fourneau 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 Bendischen 3-Nitro-4-oxy-1-arsinsäure dargestellt. Es sind also immer wieder Verbindungen der Stellung  $\text{As} : \text{NH} : \text{OH} = 1 : 3 : 4$ , 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 Zersetzung 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),



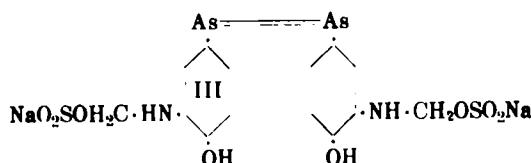
die durch Umsetzung der Arsanilsäure mit Chloracetamid gewonnen werden kann. Ihr Hauptindikationsgebiet sind die Trypanosen, und ihre wertvollste Eigenschaft liegt darin, daß sie die afrikanische Schlafkrankheit auch in ihrem „zweiten“ Stadium noch zur Heilung zu bringen vermag, d. h., wenn die Parasiten 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 Ideal-mittel 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 Zieß 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 Immunkörpern 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 verschiedenenartigen Fähigkeiten der arsenhaltigen und arsenfreien Verbindungen Rechnung tragend, ist man seit einiger Zeit dazu übergegangen, in

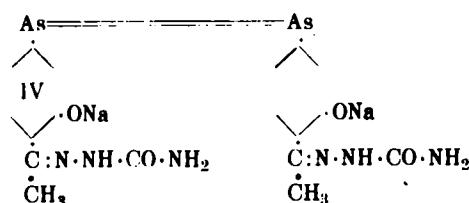
den von der Schlafkrankheit heimgesuchten Gebieten eine systematische Bekämpfung dieser Seuche zu unternehmen. In den französischen Kolonien geschieht es z. B. derart, daß man dort alle noch gesunden Leute, um sie vor der Infektion zu schützen, von Zeit zu Zeit mit Bayer 205 behandelt, bzw. mit Moranyl — so heißt das später von Fourneau 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 Kolle 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-methylen-schwefligen Säure (III),



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

Ein weiteres, von Albert synthetisiertes neues Arsenobenzolpräparat (Albert 102) hatte anfangs eine recht günstige Beurteilung als Antiluetikum 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 Parstellung durch As und außerdem noch durch OH substituiert sind. Als Beispiel solcher Verbindungen wird folgende angeführt (IV):

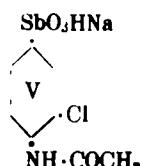


Während es sich nun bei den bis jetzt in der Chemotherapie verwendeten Arsenverbindungen ausschließlich um Benzolderivate handelt, haben in neuerer Zeit Binz und Räth erfolgreich versucht, Arsen in den Kern heterocyclischer Ringsysteme mit cyclisch gebundenem Stickstoff (Pyridin, Chinolin) einzuführen, 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 Räth 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 Naganästammen (Mäuseversuch) anstelle, 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 Aminosalz der p-Aminophenylstibinsäure, gut bewährt, sowie ein von Brahmaghati hergestelltes Präparat „Urea-Stibamine“, eine chemisch noch nicht genau erforschte Harnstoffverbindung der Heydenischen 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.

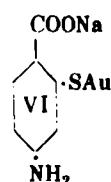
Auf das therapeutisch unterschiedliche Verhalten von Verbindungen mit 3-, bzw. 5-wertigem Antimon kann hier nicht näher eingegangen werden, ebenso nicht auf die sehr vielseitige Anwendungsmöglichkeit der Antimonverbindungen. Eine gute Übersicht hierfür findet sich in einer neueren Abhandlung von Uhlen-

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

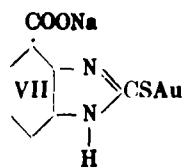
Auf dem chemisch nah verwandten Gebiete des Wismuts sind in den letzten Jahren neue Präparate von überragender Bedeutung nicht bekannt geworden. Dagegen möchte ich auf eine Arbeit meines Schülers Karfiol „Über organische Wismutkomplexverbindungen“ (Inaugural-Dissertation, Rostock 1925) hinweisen, durch 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 Auro-thiobenzimidazolcarbonsäure (VII).



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

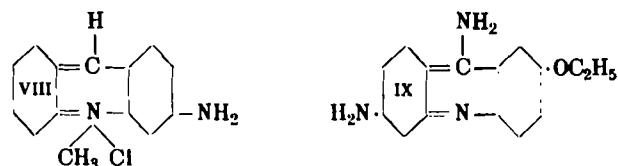
Als recht fruchtbar haben sich die Forschungen auf dem Gebiete jener Kohlenstoffverbindungen erwiesen, die gänzlich frei von wirksamen Metallen sind.

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 Füleborn ein sehr bequemes Versuchsmaterial zur Verfügung steht und Kudicke und Weise in dessen Laboratorium eine Methode ausgearbeitet haben, die das Auffinden anhelminthischer 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 Akriderivate erneut hingewiesen werden. Es ist das von Benda dargestellte *Trypaflavin* (VIII)

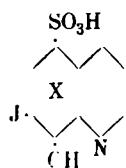


und das von Morgenroth zuerst als wirksam erkannte *Rivanol* der Höchster Farbwerke (IX). Das Trypaflavin hat sich als inneres Desinfektionsmittel bei verschiedenen Erkrankungen septischen Ursprungs, das Rivanol hauptsächlich bei der sogenannten Tiefenantisepsis recht gut bewährt. Außerdem soll das Mittel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

Zu außerordentlichen Erfolgen haben neuere Arbeiten auf dem Pyridingebiete geführt. Die Tatsache, daß wir der Werkstatt 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 Darmdesinfizient empfohlen wurde, aber bis vor kurzem ein relativ wenig beachtetes Dasein führte. Das wurde mit einem Schlag 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.

Nach den Untersuchungen von Anselmino ist Yatren nichts anderes als die von Claus bereits 1893 synthetisierte, „Loretin“ genannte 7-Jod-8-oxy-5-chinolinsulfosäure (X), der Natriumcarbonat hinzugemischt



ist, um ihre Resorption zu fördern.

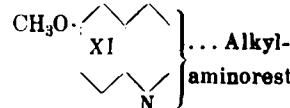
Der sehr hohe Preis des Yatrens und die Annahme, daß er vielleicht in der Hauptsache durch den Judgehalt bedingt sei, ferner Gesichtspunkte rein theoretischer Natur ließen es wünschenswert erscheinen, festzustellen, ob in der Anwesenheit des Jods ein ausschlaggebender Faktor für diese spezifische Wirkung zu erblicken sei. Auf Grund von Versuchen, die Dr. Hees im vergangenen Jahre auf meine Veranlassung in einem ruhrverseuchten Gebiete von Guatemala mit einem dem Yatren analog aufgebauten Brom- bzw. Chlor-Substitutionsprodukt anstelle, konnte diese Frage durchaus bejaht werden, denn die Amöben wurden weder von der einen noch von der anderen Verbindung beeinflußt, während eine Nachbehandlung mit Yatren prompt zur Heilung führte. Die beiden Verbindungen, namentlich das Chlorprodukt, erwiesen sich außerdem noch viel stärker darmreizend als Yatren.

In diesem Zusammenhang sei auch auf ein von B i n z und R ä t h dargestelltes Pyridinjodsubstitutionsprodukt der empirischen Formel C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NOJ, „*Selektan*“ genannt, hingewiesen, das sich als inneres Desinfektionsmittel bei verschiedenen durch Streptokokken und Staphylokokken hervorgerufenen Krankheiten der Haustiere ausgezeichnet zu bewähren scheint (D a h - m i n erzielte bei der Druse der Pferde 72%, bei frischen Fällen von Rindermastitis 90% Heilungen). Über seine Leistungsfähigkeit in der Humanmedizin liegen bis jetzt nur sehr spärliche Angaben vor, ebenso konnte man bisher Genaueres über die Konstitution der Verbindung nicht erfahren.

Aber auch jodfreie Verbindungen der Pyridinreihe wurden in den allerletzten Jahren hergestellt, die für die Chemotherapie zum Teil von allergrößter Bedeutung sind, ja, einen neuen **Markstein** in der Geschichte dieser jungen Wissenschaft bedeuten. Gelang doch den Elberfelder Farbwerken die Synthese eines hierher gehörigen sehr wirksamen **Malariamittels**, das dem Chinin gegenüber manche sehr beachtenswerten Vorzüge aufweist.

Das Präparat, „*Plasmochin*“ genannt, das nur ein Glied in einer Kette anderer, zum Teil wirksamer Verbindungen dieser Art bildet, wurde in dem unter Dr. H o e r l e i n s Leitung stehenden wissenschaftlichen Laboratorium der Bayerwerke von den Dres. Schulemann, Schönhöfer und W i n g l e r dargestellt. Von Dr. R o e h l wurde es zuerst, und zwar interessanterweise im Versuch mit der sog. „*Vogelmalaria*“, als wirksam erkannt.

Über die chemische Konstitution des Plasmochins ist bisher Näheres nicht bekanntgegeben worden, und Dr. Hoerlein hat diese vorläufige Zurückhaltung auf der letzten Naturforscherversammlung in Düsseldorf hinreichend begründet. Wir konnten seinen dortigen Ausführungen nur entnehmen, daß es sich um ein Alkylaminoderivat (XI) des *p*-Methoxychinolins handelt.



Um so eingehender sind wir durch Sioli, Schulemann, Röhl u. a., insbesondere aber durch Mühlens und Fischer über die klinische Leistungsfähigkeit dieser Verbindung unterrichtet worden, und ich halte es im Hinblick auf die große Bedeutung, die diesen Arbeiten zukommt, für angezeigt, heute hierüber wenigstens soviel mitzuteilen, als unbedingt notwendig ist, um den Wert des Plasmochins und der ganzen neuen Arbeitsrichtung richtig einschätzen zu können.

Die Synthese eines dem Chinin überlegenen Malaria-mittels aus möglichst einfachen Bausteinen ist ja be-kanntlich schon seit langem das Ziel namhafter Chemiker gewesen. Begründet war dieses Bestreben zum Teil durch die unzulängliche Wirkung des Chinins, die eine monat-lange Behandlung erforderte, ferner durch die bisweilen recht unangenehmen Nebenwirkungen des Alkaloides und durch seinen hohen Preis. In neuerer Zeit kam noch die Erkenntnis hinzu, daß Chinin gerade auf die ge-schlechtlichen Formen der Malaria-parasiten, die so-genannten Gameten, die für die Weiterverbreitung der Krankheit durch Stechmücken allein verantwortlich zu machen sind, ungenügend einwirkt, so daß ein Patient bisweilen trotz monatelangen Chiningebrauches eine ständige Infektionsquelle für seine Umgebung bleiben kann. Da dies besonders für die Parasiten der am meisten verbreiteten und schwersten Malariaart (Mal. tropica) zutrifft, mußte die Synthese eines stärker gametotropen Mittels als eine der reizvollsten und wichtigsten Auf-gaben der Chemotherapie angesehen werden.

Im Plasmochin besitzen wir nun in der Tat ein neues Präparat, das nicht nur die ungeschlechtlichen Formen der Malaria, die Schizonten, sondern auch die Gameten relativ schnell aus dem Blute zum Verschwinden bringt. Selbst die gegenüber Chinin besonders resistenten Geschlechtsformen der Malaria tropica sind in der Regel nach 5- bis 6tägiger Plasmochintherapie im Blute nicht mehr nachweisbar. Bei der Malaria tertiana und quartana kommt die Überlegenheit des Mittels ferner dadurch zum Ausdruck, daß Rezidive, die nach einer Chininkur öfters auftreten, nach einer gleichlangen, ausschließlichen Plasmochinbehandlung viel seltener beobachtet werden. Dabei handelt es sich um therapeutische Tagesdosen von etwa 0,05 bis 0,1 g, die also nur den 10. bis 20. Teil der üblichen Chinindosen (1 g) betragen.

Freilich ist auch Plasmochin noch nicht als Ideal-mittel anzusehen, denn es muß, wie Chinin, längere Zeit hindurch gegeben werden. Es ist ferner, wie Weisse zuerst nachwies, ein — in therapeutischen Dosen allerdings nur schwacher — Methaemoglobinbildner, und bei der Malaria „tropica“ ist seine Einwirkung auf die Schizonten ungenügend. Aber in der von Mühlens vorgeschlagene Kombination mit Chinin — die bei den anderen beiden Malariaarten (Malaria tertiana und Malaria quartana) völlig entbehrlich ist — leistet es auch hier Vorzügliches, indem das Chinin hauptsächlich die Vernichtung der ungeschlechtlichen, Plasmochin die der geschlechtlichen Parasiten übernimmt. Vielleicht könnte hier eine Kombination mit Hydrochinin den Heileffekt noch beschleunigen, da dieses Hydropunkt erfahrungs-gemäß die Schizonten stärker angreift als Chinin. Wie dem aber auch sei, jedenfalls haben die Bayer-werke durch Auffindung eines sehr wirksamen und

dabei ausgesprochen gametotropen Malariamittels wiederum eine Glanzleistung chemotherapeutischer Zielkunst im Sinne Paul Ehrlichs vollbracht, die dieser Forschungsstätte alle Ehre macht und durch welche sich die Erfinder die ihnen heute zuteil gewordene hohe Auszeichnung<sup>1)</sup> redlich verdient haben.

Die erfolgreiche Weiterentwicklung dieses Spezialgebietes ist, wie das heute schon von Dr. Schulemann in seinen Dankesworten<sup>1)</sup> ausdrücklich betont wurde, nicht zum wenigsten dem Umstande zu verdanken, daß es gelungen ist, den Versuch mit Vogelmalaria diesen Studien dienstbar zu machen, d. h. ihn so weit auszubauen, daß er uns beim Auffinden neuer malarizider Mittel als wertvoller Wegweiser dienen kann, wie er ja auch Roeohl zum Plasmochin führte. War man doch bisher bei derartigen Forschungen stets auf den direkten Versuch am Menschen angewiesen, denn die Erreger der menschlichen Malaria lassen sich nicht auf unsere Laboratoriumstiere übertragen und auch die — namentlich in früheren Zeiten viel herangezogenen — Experimente mit freilebenden Infusorien (Paramaecien, Colpidien) haben sich nach meinen Erfahrungen als unbrauchbar und irreführend herausgestellt.

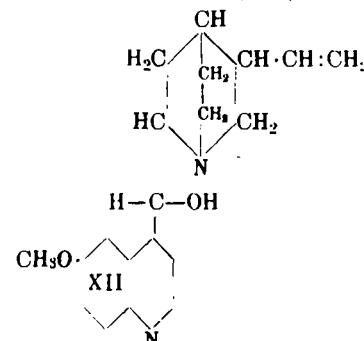
Auch von mir ist, und zwar in völliger Unabhängigkeit von Roeohl, gemeinsam mit Weise und Tropf eine Arbeitsmethode mit Vogelmalaria ausgearbeitet worden, welche es gestattet, die antimalarischen Fähigkeiten von Mitteln zahlenmäßig festzustellen, und es dürfte interessieren, auf diese Versuche etwas näher einzugehen, zumal sie uns noch nach manch anderer Richtung hin sehr wertvolle Aufschlüsse geben.

Der Erreger der Vogelmalaria (*Plasmodium praecox*), den man bisweilen im Blut einiger freilebenden Vogelarten antreffen kann, zeigt mit dem der menschlichen Malaria sowohl morphologisch wie hinsichtlich seiner Übertragung (durch Stechmücken) weitgehende Analogien, und man kann ihn bequem auf gesunde Vögel durch Überimpfen infizierten Blutes übertragen. Die nahe Verwandtschaft dieser beiden Parasitenarten dokumentiert sich nun nach neueren Erfahrungen auch in einer sehr ähnlichen Beeinflussbarkeit durch gleiche chemotherapeutische Mittel. Für Chinin wurde dies zum ersten Male im Jahre 1911 durch Kopanaris im Hamburger Tropeninstitut festgestellt.

Der normale Verlauf einer milden Infektion bei den von uns benutzten Kanarienvögeln war der, daß die Parasiten in der Regel 6—7 Tage nach der Infektion im Blute nachweisbar waren und sich dann von Tag zu Tag schnell vermehrten. Spritzten wir nun den Vögeln am fünften Tage nach der Infektion eine etwa ein Drittel unterhalb der *dosis minima letalis* liegende Menge antimalarischer Mittel unter die Rückenhaut ein (Roeohl zieht die perorale Einführung der Medikamente mittels Schlundsonde vor) und wiederholten wir die Injektion an den darauffolgenden drei Tagen, so erschienen die Parasiten später als bei den unbehandelten Kontrolltieren im Blut, und zwar um so später, je wirksamer die Substanz war. Die Erreger wurden somit von den Mitteln nicht abgetötet, sondern nur in ihrer Entwicklung gehemmt. Aber auch diese Art der Wirkung gab uns völlig genügende Anhaltspunkte zur Wertbestimmung der Präparate, und sie fand in der Anzahl der sogenannten „Verzögerungstage“ ihren zahlenmäßigen Ausdruck. Die Standardpräparate Chinin und Hydrochinin ergaben mit auffallender Regelmäßigkeit etwa 11—12 solcher Tage.

Nachdem wir zunächst die Brauchbarkeit der Methode durch Versuche mit Chininderivaten und anderen Malariamitteln von bereits bekannter klinischer Wirkungsintensität festgestellt hatten, gingen wir später zu Verbindungen über, die bei menschlicher Malaria noch nicht erprobt waren und erhielten so Aufklärung darüber, wie diese Präparate therapeutisch einzuschätzen sind. Darüber hinaus gewannen wir einen sehr klaren und interessanten Einblick in die bekanntlich häufig umstrittene Bedeutung gewisser Gruppen- und Bindungen im Chininmolekül.

Zur Verwendung kam ein nach verschiedenen Richtungen hin verändertes Chinin (XII),



und zwar wurden solche Nuancierungen entweder am Brückenkohlenstoff, an der Phenolgruppe, an der oberen Seitenkette und schließlich durch Substitution im Chinolinerest vorgenommen. Eine Tabelle aus einer vor zwei Jahren von uns veröffentlichten Arbeit gibt hierüber in anschaulicher Weise Auskunft.

Von den in Rubrik 8 (Wirkung bei menschlicher Malaria) angegebenen Zeichen bedeuten:

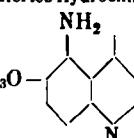
- 0 ... keine Chininwirkung,
- + ... Wirkung schwächer als die des Chinins,
- ++ ... Wirkung gleich der des Chinins,
- +++ ... Wirkung stärker als die des Chinins.

1. Veränderungen am Brückenkohlenstoff führten durchweg zu gänzlich versagenden Produkten (17—22). Selbst die bloße Veresterung des alkoholischen Hydroxyls kann bereits sehr ungünstig wirken (20). Ferner interessiert das Rabe'sche Chininon (22). Seine Unwirksamkeit beweist, daß die Umwandlung des Alkohols in das Keton zur Aufhebung der antimalarischen Fähigkeiten vollauf genügt und daß somit — entgegen mancher bisher geäußerten Ansicht — der Verlust der C-N-Bindung, wie sie bei dem gleichfalls unwirksamen Chinizin (21) vorliegt, nicht allein hierfür verantwortlich zu machen ist.

2. Veränderungen an der Phenolgruppe: Das freie Phenol selbst, das Cuprein, läßt in Übereinstimmung mit dem klinischen Versuch kaum eine Beeinflussung der Parasiten erkennen (1). Unter den Alkyl-Äthern stieg die Wirkung bis zum Äthylprodukt, dem Chinäthylin (5) an (— 40 Verzögerungstage), um bei den höheren Homologen, dem Chinopyrin und Chinamylin (6 und 7) wieder zu fallen. Beim Cinchonin (4), bei dem das Hydroxyl durch Wasserstoff ersetzt ist, war sie sehr erheblich abgeschwächt, aber in einigen Fällen immerhin noch recht deutlich erkennbar. Alle diese Befunde stimmen recht gut mit den bei menschlicher Malaria gemachten Erfahrungen überein, insbesondere stellte sich hier wie dort das Chinäthylin als optimales, dem Chinin weit überlegenes Präparat heraus. Eine praktische Bedeutung kommt dem Chinäthylin aber bekanntlich nicht zu, da es nur aus dem äußerst seltenen Cuprein darstellbar ist.

<sup>1)</sup> Vgl. Ztschr. angew. Chem. 41, 586 [1928].

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 2 3 4 5 6 7	Cuprein Chinin Chinidin Cinchonin Chinäthylin Chinpropylin Chinamylin . . .	Alkaloide mit der Seitenkette:  CH — CH — CH <sub>2</sub>	0,25—0,3	0,5	1,25—1,5	0—4	0—+	Hydrochlorid (Base: HCl = 1:1 Mol.)
			0,25—0,3	1	2,5—3,0	12—13	++	"
			0,25—0,3	0,5	1,25—1,5	12	++	"
			0,25—0,3	1	2,5—3,0	0—5	+	"
			0,1	1	1	8—40	+++	"
			0,15—0,2	1	1,5—2,0	4—10	+—++	Sulfat (Base: H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> = 2:1 Mol.)
			0,15—0,2	1	1,5—2,0	7—11	nicht sicher bekannt	"
8 9 10	Hydrocuprein Hydrochinin Athylhydrocuprein (Optochin)	Hydrierte Alkaloide mit der Seitenkette:  CH — CH <sub>2</sub> — CH <sub>3</sub>	0,15—0,2	1	1,5—2,0	0—4	unbekannt	Hydrochlorid (Base: HCl = 1:2 Mol.)
			0,25—0,3	1	2,5—3,0	11	++—+++	"
			0,25—0,3	0,5	1,25—1,5	6—11	+—++	(Base: HCl = 1:1 Mol.)
								"
11 12 13 14 15 16	Hydrochlorchinin Hydrojodchinin Chinindibromid Dehydrochinin Chitenin Chitenin-Athylester	Derivate mit anderweitig verändelter Seitenkette:  CH — CHCl — CH <sub>3</sub> CH — CHJ — CH <sub>3</sub> CH — CHBr — CH <sub>2</sub> Br CH — C — CH CH — COOH CH — COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,25	1	2,5	9—11	unbekannt	freier Base
			0,15	1	1,5	8—10	"	"
			0,2—0,25	1	2—3	5—12	"	"
			0,25—0,3	0,25	0,62—0,75	5—7	"	"
			0,25—0,3	2	5,0—6,0	0	0	freier Säure
			0,2	1	2	5—12	+—++	freiem Ester
17 18 19 20	Chininchlorid Desoxychinin Chinen Acetyl-Hydrochinin	Am Brücken-C-Atom verändertes Chinin:  H — C — Cl H — C — H H — C H — C — O — CO — CH <sub>3</sub>	0,15	1	1,5	0	unbekannt	freier Base
			0,2	0,25	0,5	0	"	"
			0,3	1	3	0	"	"
			0,1—0,2	1	1—2	0	"	Sulfat (Base: H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> = 2:1 Mol.)
21 22	Chinicin Chininon	Chinaketone:  CH <sub>2</sub> — CH — N — CO CO	0,15	0,5	0,75	0	0	Tartarat (Base: C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> = 2:1 Mol.)
			0,25—0,3	1	2,5—3,0	0	unbekannt	freier Base
23 24 25	5-Aminohydrochinin 5-Chlorhydrochinin 5-Bromhydrochinin	In 5-Stellung des Chinolinrestes substituiertes Hydrochinin:  NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> O —  — N	0,25—0,3	1	2,5—3,0	11—12	++—+++	freier Base
			0,15—0,2	1	1,5—2,0	11	unbekannt	"
			0,1—0,15	1	1,0—1,5	9—10	"	"
26 27 28	Methylenblau (med. Höchst) Stovarsol (Spirocid) Neosalvarsan	Außerhalb der Chininreihe stehende Antimalariala	0,15—0,2	0,5	0,75—1,0	5—6	nur bei Mal. quartana wirksam	
			0,15—0,25	15	22,5—37,5	0—4	nur bei Mal. tertiana wirksam beeinflußt nur vorübergehend die Schizonten der Mal. tertiana	Natronsalz
			0,1—0,15	0,75	0,75—1,125	0		

3. Einige Substitutionsprodukte in 5-Stellung des Chinolinringes, so das von Halber kann 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 Aminoproduct 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 Athylhydrocuprein (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 organistige, 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 chininhähnlich 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 — ersetztbar ist, ohne daß das Gesamtstoffkörnchen 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

antimalarisches 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 Vogelmalaria 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, Anderson<sup>1)</sup> hat der Entwicklung einen neuen Antrieb gegeben und die durch den Krieg unterbrochene

<sup>1)</sup> Journ. physical Chem. 23, 348 [1919].

Bearbeitung älterer Aufgaben<sup>2)</sup> wieder in rascheren Gang gebracht. Von der Lösung einiger sei im folgenden berichtet.

Die Zahlenangaben bezüglich der Eigenschaften der Fluoride sind vielfach unvoll-

<sup>2)</sup> Bezugl. dieser Aufgaben s. „Die Chemie des Fluors“, Otto Ruff. Verlag Jul. Springer 1920.