

Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung der Chemotherapeutika¹⁾.

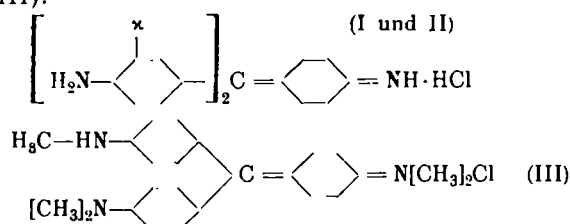
Von Prof. Dr. Dr. med. h. c. L. BENDA, Frankfurt a. M.

(Eingeg. 10. Oktober 1932.)

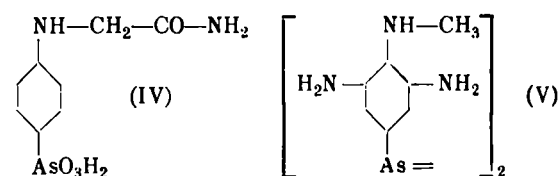
Haben wir im Sinne *Ehrlichs* chemisch zielen gelernt? Kann der Chemiker heute zielbewußt Substanzen synthetisieren, die bestimmte Krankheitserreger treffen, ohne den Wirtsorganismus zu schädigen? Können wir voraussagen, welche Gruppen wir in ein organisches Molekül einführen und an welche Stelle des Moleküls wir sie setzen müssen, um das Verhältnis von heilender zu verträglicher Dosis, den chemotherapeutischen Index (dos. cur. : dos. tol.), zu verbessern?

Wenn vom Index eines Präparates die Rede ist, so müssen, außer dem Versuchstier, Krankheitserreger und Darreichungsform genau angegeben werden. Denn selbst nahverwandte Parasiten, wie *Trypanosoma Brucei* (Nagana) und *Tryp. congolense*, unterscheiden sich wesentlich in ihrer Arzneiempfindlichkeit. Das gilt auch für Bakterien, wie die Untersuchungen mit den Alkylhydrocupreinen ergaben. Sogar innerhalb der gleichen Erregerart zeigen sich oft erhebliche Abweichungen: verschiedene Arsenempfindlichkeit von „Naganastamm Pro-wazek“ und „Naganastamm Nr. 30“, den *Braun* und *Teichmann* aus Afrika brachten. Welche Rolle die Darreichungsform spielt, sieht man aus dem Beispiel des Spirocids (p-Oxy-m-acetylaminophenylarsinsäure), das bereits durch *Ehrlich* und seine Mitarbeiter 1908 dargestellt, parenteral bei Trypanosen und *Recurrans* geprüft, kaum wirksam befunden und erst viele Jahre später, als man es syphilitischen Kaninchen peroral verabreichte, als wertvolles Chemotherapeuticum erkannt wurde.

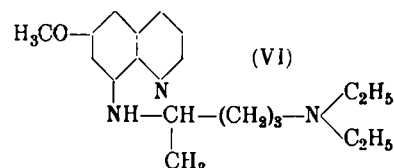
Sieht man von den anorganischen Präparaten und der Salicylsäure ab, deren chemotherapeutischer Charakter nicht unbestritten blieb, so findet man in nahezu allen Chemotherapeuticis Stickstoff, sei es in Form von primären, sekundären, tertiären, acylierten Aminogruppen oder aber polypeptidartig oder in heterocyclischen Ringen gebunden. Häufig erlangen unwirksame oder stark giftige Chemikalien erst durch Einführung von Aminogruppen therapeutische Eigenschaften. Phenylarsinsäure wird zur weniger giftigen, aber wirksamen Arsanilsäure (Atoxyl); das therapeutisch wertlose Acridin geht in wertvolle Verbindungen über: 3,6-Diaminoacridin (VII), Trypaflavin (IX) und Rivanol (XI). Aus dem Triphenylmethan entstehen das trypanocide p-Fuchsin (I), Tryparosan (II) und das bactericide Pyoktatin (III).



I. $\alpha = \text{H}$: p-Fuchsin. II. $\alpha = \text{Cl}$: Tryparosan. III. Pyoktatin.
(Aminogruppen in p-Stellung zum Zentral-Kohlenstoffatom.)



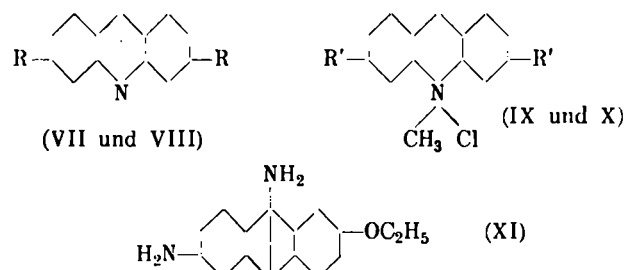
¹⁾ Gekürzte Fassung eines Vortrages auf dem medizinisch-biologischen Abend der medizinischen Fakultät, Frankfurt a. M., 8. Februar 1932.



Ferner enthalten die Thiazinfarbstoffe, wie Methylenblau, die trypanociden Azofarbstoffe, dann Salvarsan (XII), Spirocid, Tryparsamid (IV), Arsalyl (V) und Plasmochin (VI) teils freie, teils substituierte Aminogruppen.

Aminogruppen wirken also eutherapeutisch, aber nur, wenn sie sich an geeigneter Stelle des Moleküls befinden. Siehe die Formeln I, II, III und VII, IX, XI; bei den arsenhaltigen Abkömmlingen des Benzols verbessert die Aminogruppe — in p-Stellung zum Arsen — die trypanocide Wirkung, so bei Arsanilsäure, Arsacetin (Acetylarsanilsäure), Tryparsamid (IV), Spirarsyl (p-Arsenophenylglycin). Rückt man die Aminogruppe der Arsanilsäure von der p- in die m- und o-Stellung zum Arsen, so kommt man zu weniger wirksamen Substanzen, im Falle der o-Aminophenylarsinsäure zu einer sehr giftigen Verbindung.

Auch die Hydroxylgruppe gehört zu den eutherapeutischen Gruppen, ebenso die Alkoxygruppe, wie man bei den im Gegensatz zum Acridin wertvollen Verbindungen VII bis XI sieht.



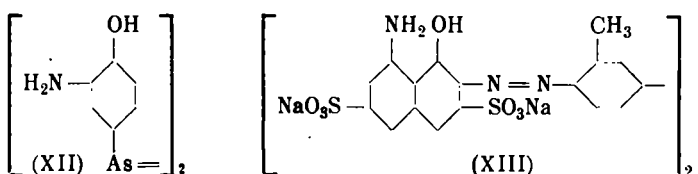
VII. $\text{R} = \text{NH}_2$ IX. $\text{R}' = \text{NH}_2$ Trypaflavin XI. Rivanol (Base)
VIII. $\text{R} = \text{OH}$ X. $\text{R}' = \text{OCH}_3$ Sinflavin

Rivanol (XI), Chinin, Optochin, Eukupin, Vuzin wirken alle besser als die alkoxyfreien Stammsubstanzen.

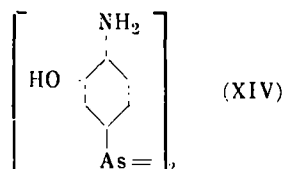
Bei den Arsenikalien der Benzolreihe erhöht die zum Arsen p-ständige Hydroxylgruppe die spirochälocide Wirkung, wie am Salvarsan und Spirocid ersichtlich.

Der eutherapeutische Einfluß der Amino- und Oxygruppen ist der Rolle der auxochromen Gruppen in der Farbstoffchemie zu vergleichen.

Hydroxyl- und Aminogruppe im gleichen Molekül sind im allgemeinen von günstiger Wirkung, wenn sie sich im Benzolkern in o-Stellung, im Naphthalinkern in peri-Stellung befinden, z. B. Salvarsan (XII), Trypanblau (XIII).



Vertauscht man aber im Salvarsan OH und NH₂, so kommt man zum Isosalvarsan (XIV), das trotz o-Stellung



von OH und NH₂ unbrauchbar ist. Auch auf die Verträglichkeit hat die relative Stellung von OH und NH₂ großen Einfluß, wie an den isomeren Oxyaminophenylarsinsäuren gezeigt wurde. Den besten Index hat bei der Trypanosomenmaus auffallenderweise die 4-Amino-2-oxyphenylarsinsäure (*Fourneau*), obgleich die Hydroxylgruppe neben dem Arsinsäurerest und nicht in o-Stellung zum NH₂ steht. 2-Oxy-5-acetylaminophenylarsinsäure soll in Kombination mit Chinin ein gutes Malariamittel sein.

Eine zweite Aminogruppe im Molekül der Arsanilsäure (3,4-Diaminophenylarsinsäure) wirkt entgiftend, das Präparat wird aber zu rasch aus dem Körper ausgeschieden, um wirksam zu sein. Eine dritte Aminogruppe bewirkt zwar keine Verträglichkeitssteigerung mehr; aber die 3,4,5-Triaminophenylarsinsäure und namentlich das entsprechende Arsenoderivat zeigen gute therapeutische Eigenschaften. Eine zweite Aminogruppe, eingeführt in die 3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure (Salvarsanzwischenprodukt) wirkt dystherapeutisch am syphilitischen Kaninchen; die Acetylierung einer Aminogruppe dieser 3,5-Diamino-4-oxyphenylarsinsäure verbesserte, entgegen der Erwartung, die Verbindung nicht.

Für die Entgiftung organischer Verbindungen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die Acetylierung von Aminen ist lange bekannt: Anilin → Antifebrin; Phenetidin → Phenacetin; Atoxyl → Arsacetin (p-Acetylaminophenylarsinsäure). Die Acetylierung hat sich neuerdings auch bei den Antimonverbindungen bewährt. Im Zusammenhang mit dem Arsacetin sind p-Phenylglycinarsinsäure, ihre Arsenoverbindung: Spirarsyl (tötet atoxylfeste Trypanosomenstämme ab) und Tryparsamid (IV) zu nennen. Dieses Präparat ist im Spätstadium der Schlafkrankheit wirksam, wo viele andere Arsenpräparate versagen. Allgemein scheinen sich beim zweiten und dritten Stadium der Schlafkrankheit (infiziertes Zentralnervensystem) Arsinsäuren besser zu bewähren als die an sich stärker trypanociden Arsenoverbindungen, wahrscheinlich weil sie wegen ihrer größeren Diffusionsfähigkeit (also einer physikalischen Eigenschaft!) besser in den Liquor eindringen und die dort befindlichen Parasiten erreichen können. Bewährt hat sich die Kombination mit Germanin.

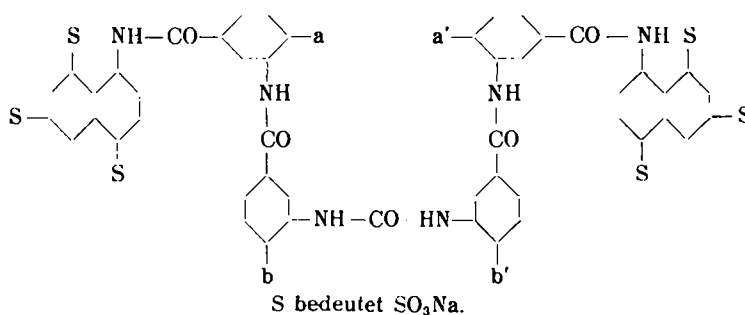
Entgiftung kann auch durch Sulfurierung erzielt werden: Phenol → Phenylschwefelsäure und Phenolsulfosäure; Anilin → Sulfanilsäure. Sulfogruppen wirken zwar oft auch dystherapeutisch (*Ehrlich*), aber nicht immer, wie man an einigen stark trypanociden Azofarbstoffen sieht: Trypanblau (XIII), Trypanrot (*v. Weinberg*), Afridolviolett, Afridolblau, ferner am Germanin (XVI). Entgiftende Wirkung zeigt auch die Carboxylgruppe, die jedoch nach *Ehrlich* zu den dystherapeutischen Substituenten zählt. Eine Salvarsancarbonsäure erwies sich als schlecht im Vergleich zum Salvarsan; bactericide Farbstoffe sollen durch Carboxylierung ihre Heilfähigkeit verlieren. Selbst der Arsinsäurerest kann entgiften, eine sehr merkwürdige Beobachtung, die an Arsinsäuren des Acridins, Triphenylmethans und des 2-Pyridons (*Binz* und *Räth*) gemacht wurde, Nitrogruppen erhöhen meist die Giftigkeit organischer Moleküle, doch fand man in jüngster Zeit Nitroakridine

(*Jensch* und *Eisleb*), mit denen *Schnitzer* im Tierversuch die durch hämolytische Streptokokken verursachte Allgemeinfektion heilen konnte. Chlor ist häufig eutherapeutisch: Tryparosan (II) ist bei Trypanosomen wirksamer als p-Fuchsin (I); chlorierte Arsinsäuren zeigen bisweilen einen besseren Index (Trypanosomenmaus) als die chlorfreien Verbindungen, führen aber oft wegen erhöhter Neurotropie zu Schädigungen des Zentralnervensystems, wie z. B. Dichlorphenolarsinsäure. Dichlorarsalyte sollen Arsalyt (V) an spirocider Wirkung übertreffen (*Giemsa*), auch in der Antimonreihe erwies sich Chlor als eutherapeutischer Faktor.

Wichtig ist der Einfluß der Alkyl-, besonders der Methylgruppen. *Ehrlich* rechnete sie zu den dystherapeutischen Substituenten: p-Fuchsin (I) wirkt bei Trypanosomen besser als Fuchsin (Monomethyl-p-fuchsin), dieses besser als Kristallviolett (Hexamethyl-p-fuchsin). Die bactericiden Eigenschaften leiden ebenfalls durch Kernmethylierung, nicht aber durch Alkylierung in den Aminogruppen. 3,6-Diaminoacridin (VII) hat einen besseren Trypanosomenindex als Acridingelb (2,7-Dimethyl-3,6-diaminoacridin). Dystherapeutisch bei Trypanosen wirken Methylgruppen auch bei der Einführung in Arsanilsäure und Salvarsan. Methylierung kann aber auch günstig sein: Trypaflavin (IX) ist viel wirksamer gegen Strepto- und Gonokokken als 3,6-Diaminoacridin (VII), Arsalyt (V) hat nach *Giemsa* einen besseren Index als das methyllfreie Hexaaminoarsenobenzol.

Alkoxygruppen können dystherapeutisch, in anderen Fällen aber eutherapeutisch reagieren: Atoxyl und Arsacetin werden durch Kernmethoxylierung verschlechtert, dagegen begünstigen im Sinflavin (X) die Methoxyle die Wirkung auf Bakterien (s. o.).

Aus alledem sieht man, daß allgemein gültige Regeln über den chemotherapeutischen Einfluß der Substituenten nicht aufgestellt werden können. Ein sprechendes Beispiel hierfür bietet das Germanin (XVI). Es zeigt bei der Naganamaus den Index 1:300, während die um zwei Methylgruppen ärmere Verbindung (XV)



XV. a und a', b und b' = H.

XVI. a und a' = CH₃; b und b' = H. Germanin.

XVII. a und a' = H; b und b' = CH₃.

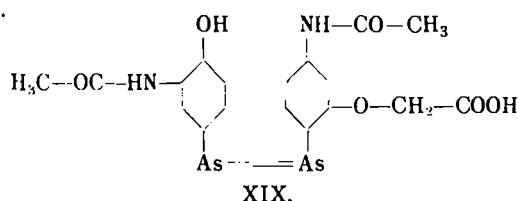
nur den Index 1:12 besitzt. Verlegt man die Methylgruppen des Germanins in die beiden anderen Benzolkerne (XVII), so erhält man ein nur wenig wirksames Präparat. Auch durch Verschiebung der Sulfosäurereste im Germanin entstehen fast wertlose Verbindungen. Unter etwa 2000 Substanzen des Germanintypus wurde keine gefunden, die in bezug auf den Index dem Germanin nahekäme. Der außerordentlich günstige Einfluß der an sich als dystherapeutisch bekannten Kernmethylgruppen beim Übergang von XV in XVI ist durchaus überraschend.

Auch die Tatsache, daß seit der Auffindung des Salvarsans etwa 6000 aromatische Arsenverbindungen synthetisiert wurden, von denen nur ganz vereinzelte sich

als wirklich wertvoll erwiesen haben, zeigt, wie wenig wir auch heute noch über die therapeutischen Eigenschaften und namentlich auch über die Spezifität einer Substanz voraussagen können. Die gleichen Erfahrungen machten wir in der Acridinreihe. So hatte man vom Trypaflavin ursprünglich besonders gute trypanocide Wirkung erwartet. Das Präparat hat aber allein durch seine hohe bactericide Kraft Bedeutung erlangt. Die biologische Untersuchung muß sich daher auf möglichst viele verschiedene Krankheitserreger erstrecken.

Trotz dieser Schwierigkeiten sind auch in den letzten Jahren wieder neue wichtige Gebiete erschlossen worden: so die Wismuttherapie der Lues (*Levaditi* u. a.), die Antimontherapie: Neostibosan bei Leishmaniosen, Fuadin bei Bilharziosis (*Uhlenhuth, Kuhn, Schmidt* und Mitarbeiter), das Plasmochin bei Malaria (*Schulemann, Wingler, Schönhöfer, Roehl*); Germanin bei Trypanosen (*Heymann, Dressel und Kothe; Roehl*), die Chemotherapie bakterieller Infektionen (*Neufeld, Morgenroth, Brown-ing, Braun, Bieling, Schnitzer* und ihre Mitarbeiter) und die Metallsalztherapie (*Walbum, Moellgard, Feldt, Spieß, Bruck* u. a.).

Auf dem Gebiet der Antisyphilitika wurde in neuester Zeit ein wertvolles Präparat gefunden, das Solusalvarsan (XIX, *Streitwolf, Fehle und Hermann*).



Es kann intramuskulär eingespritzt werden und ist überraschenderweise und im Gegensatz zu anderen Salvarsanpräparaten in wäßriger gebrauchsfertiger Lösung haltbar.

Ein weiterer Fortschritt ist in der Malaria-therapie zu verzeichnen: Neben das Plasmochin (VI), das hauptsächlich auf die Gameten wirkt und infolgedessen die

Übertragbarkeit der Malaria durch die Anophelesmücke verhütet — was mit Chinin nicht möglich ist —, tritt als vorzügliche Ergänzung das Atebrin (ein Acridinderivat, hergestellt von *Mietzsch* und *Mauss*, geprüft nach neuer Methode durch *Kikuth*), welches die Schizonten abtötet und gegenüber dem Chinin unter anderem Vorteile der Dosierung und kürzeren Behandlungsdauer bietet.

Wie wir gesehen haben, ist unser Wissen über die Beziehungen zwischen Konstitution und therapeutischer Wirkung auch heute noch sehr mangelhaft. Es kommt ja auch nicht allein auf die chemischen Eigenschaften, sondern im hohen Grade auch auf das physikalische Verhalten an: Die Löslichkeit, der Lösungszustand, die Diffusionsfähigkeit u. a. m. beeinflussen — wie besonders *Schulemann* betont hat — Verteilung und Speicherung im Organismus und damit die therapeutische Wirkung. Die physikalischen Eigenschaften einer Substanz sind nun zwar ihrerseits wieder abhängig von dem chemischen Aufbau, so daß damit gewissermaßen eine physikalische „Brücke“ zwischen Chemie und Therapie geschlagen ist; aber auch über diese Zusammenhänge wissen wir — trotz wertvollen Beobachtungsmaterials — heute noch nicht genug, um genau chemisch — im Sinne *Ehrlichs* — zielen zu können. Wir sind noch weit von diesem Ideal entfernt.

Die Chemotherapie dankt ihre Erfolge also weniger einer auf Gesetzmäßigkeiten, auf Regeln fußenden systematischen Forschung als der zähen, empirischen gemeinsamen Arbeit des Chemikers und Biologen, die ungeachtet aller Mißerfolge und Enttäuschungen immer und immer wieder neue Verbindungen aufbauten und sie, gleichgültig ob a priori ein Erfolg zu erwarten war oder nicht, auf ihre Wirkung in vitro und im Tierversuch gegenüber den verschiedenartigsten Mikro- und Makroparasiten prüften. Dann und wann werden auf diesem Wege sogar unerwartete Treffer erzielt; geht es doch auch dem Chemotherapeuten — wie *H. Braun* dies ausdrückte — bisweilen so, daß er, in der Absicht, nach Indien zu steuern, unterwegs zufällig Amerika entdeckt.

[A. 115.]

Über die Explosionsfähigkeit gesättigter Alkoholdampf-Luft-Gemische.

Von Reg.-Rat Dr. K. FRICKE,
Chemisch-Technische Reichsanstalt, Berlin.

(Eingeg. 2. November 1932.)

In Betrieben, in welchen brennbare Flüssigkeiten gelagert oder verarbeitet werden, besteht die Gefahr, daß sich in den Arbeitsräumen durch Verdunsten von Flüssigkeit explosible Dampf-Luft-Gemische bilden, durch die eine Raumexplosion erfolgen kann. Eine solche Explosion ist nur dann möglich, wenn im Raum das Verhältnis von Dampf zu Luft innerhalb der Explosionsgrenzen liegt. Liegt das Mischungsverhältnis außerhalb der Explosionsgrenzen, so ist das Gemisch nicht explosibel. Während Gemische aber, deren Dampfgehalt über der oberen Explosionsgrenze liegt, nur nach zusätzlicher Mischung mit Luft brennbar oder explosiv gemacht werden können, werden Gemische mit einem Dampfgehalt unterhalb der unteren Explosionsgrenze nur durch weiteren Zusatz von Dampf explosionsfähig.

In einem vollkommen geschlossenen Raum wird sich die Luft allmählich mit dem Dampf der darin befindlichen Flüssigkeit sättigen. Da die Sättigungsmenge von der Temperatur abhängt, kann man durch Änderung der Temperatur erreichen, daß der Dampfgehalt des gesättigten Dampf-Luft-Gemisches innerhalb der Explosionsgrenzen liegt. Die tiefste Temperatur, bei der gerade noch so viel Dampf im gesättigten Dampf-Luft-Gemisch vorhanden ist, daß eine Explosion erfolgen kann, heißt der untere Explosionspunkt. Die höchste Temperatur,

bei der das gesättigte Gemisch noch nicht zu viel Dampf für eine Explosion enthält, heißt der obere Explosionspunkt.

Da die Luft in den Arbeitsräumen niemals oder nur an sehr beschränkten Stellen mit Dampf gesättigt ist, werden bei Temperaturen, die unterhalb des unteren Explosionspunktes liegen, dort niemals explosible Gemische entstehen können, wenigstens dann nicht, wenn mit dem Auftreten eines dichten Nebels feiner Flüssigkeitstropfen nicht zu rechnen ist. Der untere Explosionspunkt stellt somit die Temperaturgrenze dar, unterhalb welcher eine Flüssigkeit theoretisch nicht zu einer Raumexplosion Veranlassung geben kann. Er gibt also ein Bild von der Explosionsgefährlichkeit einer brennbaren Flüssigkeit und liefert auch die Grundlagen zu einer sachgemäßen Beurteilung der Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Verwendung leicht verdampfender, brennbarer Flüssigkeiten unerlässlich sind. Um auch einen Anhaltspunkt über die Wirkung einer etwaigen Explosion zu erhalten, ist außerdem noch die Kenntnis der Explosionsdrucke erforderlich.

Die Versuche, über die hier berichtet werden soll, beschränken sich auf Alkoholdampf-Luft-Gemische. Es wurden die Explosionspunkte und -drucke für Alkohol-