

Gegen Malaria wirksame Acridinverbindungen¹⁾.

Von Dr. F. MIETZSCH und Dr. H. MAUSS, Wuppertal-Elberfeld.

Vorgetragen in der Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie auf der 47. Hauptversammlung des V. d. Ch. zu Köln, 24. Mai 1934.
(Eingeg. 25. Mai 1934.)

Die Malaria ist noch heute wie vor Jahrhunderten die verbreitetste Krankheit der Erde. Etwa ein Drittel aller lebenden Menschen soll davon betroffen sein. Das Vorkommen der Malaria ist keineswegs nur auf die eigentlichen Tropen beschränkt. Wer den Feldzug in Mazedonien mitgemacht hat, oder wer die großen Anstrengungen des italienischen Staates kennt, dieser Krankheit Herr zu werden, wird ihre Bedeutung auch

Teilungsvorgang und Fieber hängen nun in der Weise zusammen, daß jedesmal kurz nach dem Höhepunkt des Teilungsvorganges beim Ausschwärmen der jungen Schizonten ins Blut ein neuer Fieberanfall eintritt. Neben den Schizonten werden nun allmählich noch andersartige Formen, nämlich die Gameten oder Halbmondformen der Malaria tropica gebildet, die die geschlechtlichen Formen der Malaria darstellen. Sie

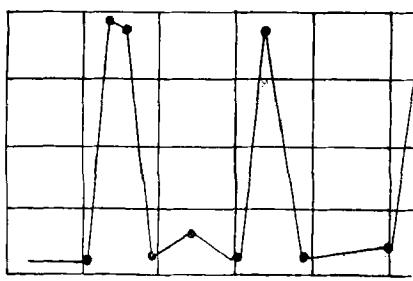


Abb. 1.
Malaria tertiana (schematisch).

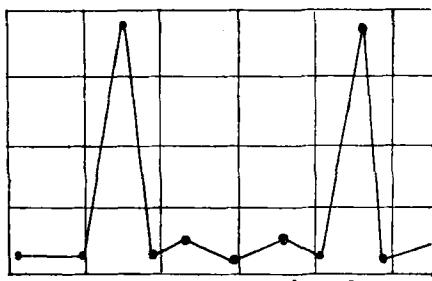


Abb. 2. Malaria quartana (schematisch).

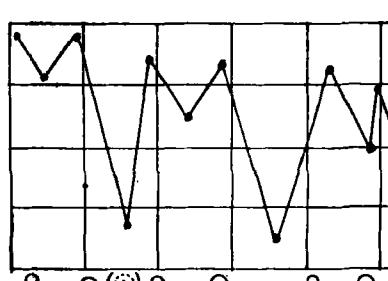


Abb. 3. Malaria tropica (schematisch).

für Europa zu würdigen wissen. Der neu in die Tropen kommende Europäer wird meist besonders hart von der Krankheit betroffen und geht oft daran zugrunde. Bei den Eingeborenen verläuft sie infolge einer in der Kindheit erworbenen erhöhten Resistenz häufig milder, dafür ist aber bei ihnen die Kindersterblichkeit sehr bedeutend. Die Krankheit ist zumeist durch typische, heftige Fieberanfälle charakterisiert und führt in ihrem Verlaufe zu einer hochgradigen Anämie. Sie tritt in drei verschiedenen Formen auf, die durch drei untereinander etwas verschiedene Erreger bedingt sind: Malaria tertiana, quartana und tropica. Bei der Malaria tertiana ist ein Fieberanfall (Abb. 1) meist an jedem dritten Tage, bei der Malaria quartana, der seltensten Form der Malaria, an jedem vierten Tage (Abb. 2), bei der Malaria tropica, der gefährlichsten Form der Malaria, unregelmäßig an jedem Tage (Abb. 3) zu erkennen.

Die Kenntnis der Erreger und ihres Entwicklungszyklus bildet heute den Ausgangspunkt für die Bekämpfung der Malaria. Die Malariaerreger im menschlichen Blut wurden 1880 von Laveran entdeckt. Die Aufklärung ihres Entwicklungszyklus ist Ross und Grassi zu danken. Grundlegend für den Charakter der Malaria ist der Kreislauf Mücke-Mensch-Mücke. Dabei treten als die drei wichtigsten Erscheinungsformen der Malariaparasiten die Sporoziten, die Schizonten und die Gameten auf (Abb. 4). Beim Stich einer (mit Malaria tropica infizierten) Anophelesmücke gelangen die Sporoziten oder Sichelkeime in das menschliche Blut. Sie bleiben aber in dieser Form im menschlichen Körper nicht bestehen, sondern dringen in die roten Blutkörperchen ein und verwandeln sich dort in die Ringformen oder Schizonten der Tropica. Die Schizonten stellen die ungeschlechtlichen Formen der Malariaparasiten dar, die sich durch einfache Teilung vermehren und die klinischen Erscheinungen der Malaria verursachen.

haben auf die Krankheitserscheinungen am Menschen keinen Einfluß, ihre Bedeutung besteht vielmehr darin, daß sie die einzigen Formen sind, die im Organismus der Mücke lebensfähig sind. Beim Stich gelangen die Gameten in den Magen der Mücke. Dort findet ihre Kopulation statt. Nach der Eireifung in der Magenwand durchdringen die entstehenden Organismen

die Magenschleimhaut und gelangen nunmehr in Form der Sporoziten in das Mückenblut, durch das sie beim nächsten Stich wieder in einen menschlichen Körper kommen können. In den nächsten Abb. 5, 6, 7, 8 sind Schizonten und Gameten zu erkennen, wie sie durch geeignete Färbe- methoden im Mikrophotogramm sichtbar gemacht worden sind. Abb. 5 stellt ein Blutpräparat dar, das mit Alkohol fixiert und dann mit Giemsalösung gefärbt wurde. Man erkennt eine Reihe roter Blutkörperchen. In zwei von ihnen sind Ringformen der Malaria enthalten. Kern, Vakuole und Plasma der Parasiten sind deutlich zu unterscheiden. Abb. 6 stellt ein sogenanntes „Dick-Tropfen“-Präparat dar. Hier ist eine wesentlich

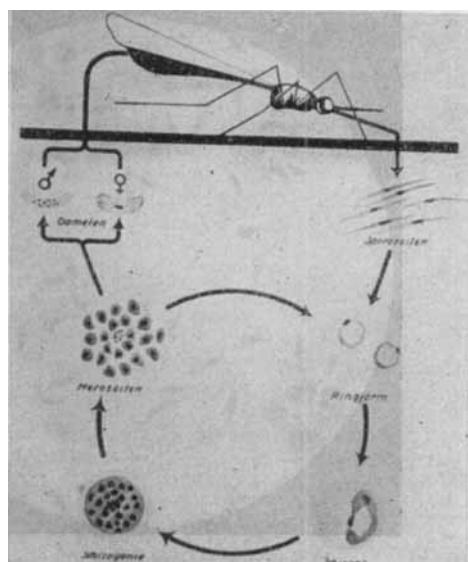


Abb. 4.

¹⁾ Vgl. auch Klin. Wschr. 1933, 1276.

größere Blutmenge eingetrocknet und, ohne zu fixieren, direkt mit Giemsa-Lösung gefärbt worden. Auf diese Weise werden die roten Blutkörperchen zerstört. Die Reste sind als feine graue Schatten an verschiedenen Stellen zu erkennen. Die tiefschwarzen Flecken sind weiße Blutkörperchen, die bei dieser Behandlung nicht zerstört werden. Zwischen ihnen sieht man zahlreiche Ringformen, die frei im Gesichtsfeld schweben. Abb. 7 ist wieder ein mit Alkohol fixiertes Blutpräparat. Die beiden halbmondförmigen Gebilde oben und unten sind Gameten. Nach dem Chromatingehalt im Parasiteninnern handelt es sich oben um einen weiblichen (wenig Chromatin), unten um einen männlichen Gameten (viel Chromatin). Abb. 8 ist wieder ein „Dick-Tropfen“-Präparat. Neben den

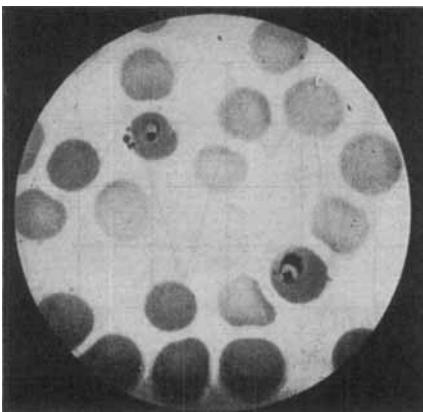


Abb. 5.

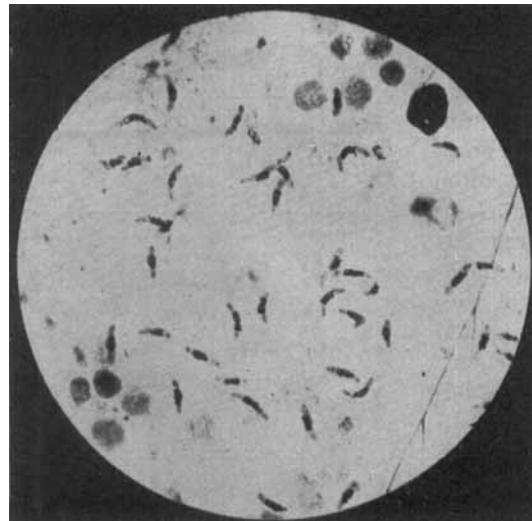


Abb. 6.

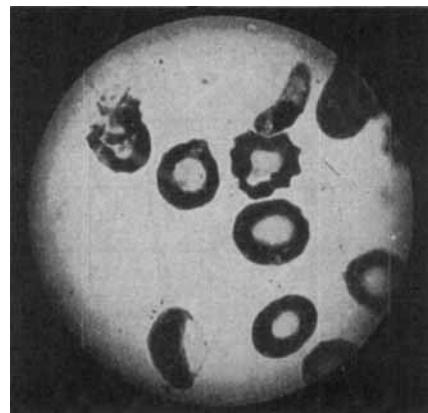


Abb. 7.

Resten zerstörter roter Blutkörperchen und den weißen Blutkörperchen erkennt man zahlreiche Halbmonde über die ganze Abbildung verteilt.

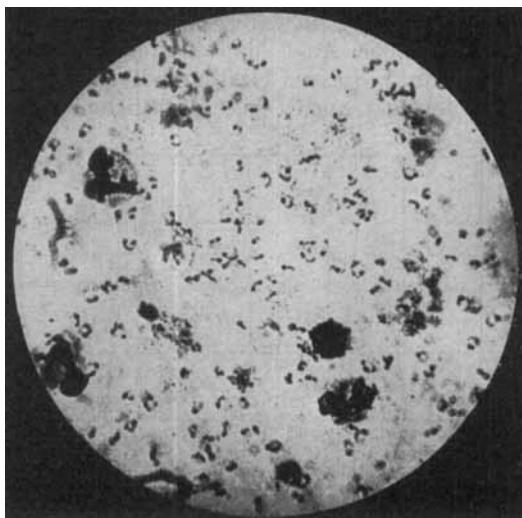


Abb. 8.

Ein chemisches Mittel, das gegen die Schizonten wirkt, beseitigt also die klinischen Erscheinungen des Kranken. Ein Mittel, das gegen Gameten wirkt, unterdrückt die Weiterverbreitung der Krankheit. Das souveräne Malariaheilmittel war bisher das Chinin. Es hat seit seiner Einführung in den europäischen Arzneischatz über 200 Jahre lang diesen Platz behauptet. Zahlreiche Forscher haben an der Aufklärung der chemischen Konstitution des Chinins durch analytische und synthetische Versuche gearbeitet, von Skraup und

Königs angefangen bis zu Rabe mit seiner gelungenen Synthese des Hydrochinins. Der praktische medizinische Wert des Chinins war längst erkannt, ehe noch der oben geschilderte Entwicklungszyklus der Parasiten klargestellt war. Das ist erklärlich, da das Chinin gegen die Schizonten, die ungeschlechtlichen Formen, wirkt und daher die Krankheitssymptome, vor allem das Fieber, beseitigt. Erst viel später hat es sich herausgestellt, daß es gegen die Geschlechtsformen, die Gameten, unwirksam ist und infolgedessen auf die Weiterverbreitung der Krankheit durch die Mücke keinen Einfluß hat.

In Arbeiten, die vom Methylenblau ihren Ausgang nahmen, ist es nun neuerdings den Chemikern Schulemann, Schönhofer und Wingler in Gemeinschaft mit dem Chemotherapeuten

Roehl gelungen, durch die Synthese des Plasmochins²⁾ jene Ergänzung des Chinins zu finden, die spezifisch gegen die Gameten, besonders auch gegen die Gameten der schlimmsten Form, der Tropica, wirksam ist und damit den Übertragungszyklus Mensch-Mücke-Mensch an dieser Stelle unterbricht. Diese Tatsache ist inzwischen in den Tropen weitgehend ausgenutzt worden und hat bei konsequenter Anwendung schon zu großen Erfolgen in der Allgemeinbekämpfung geführt.

Den bis ins Jahr 1924 zurückgehenden Arbeiten, die von uns durchgeführt wurden und in denen wir durch die chemotherapeutischen Untersuchungen von Kikuth ausgezeichnet unterstützt worden sind, hat der Gedanke zugrunde gelegen, ein dem Naturprodukt Chinin gleichartig wirkendes Malariaheilmittel, ein Schizontenmittel synthetisch aufzubauen. Dieses Problem nicht nur in theoretischer, sondern auch in technisch tragbarer Form zu lösen, sind schon zahlreiche Versuche gemacht worden. Eine größere Zahl Arzneistoffe, besonders Fiebermittel, sind auf diese Weise entstanden, aber keines hat spezifisch gegen das Malariafieber zu wirken vermocht.

Aufbauend auf den Arbeiten über Chinin und Plasmochin gingen wir bei unseren Überlegungen von der chemischen Konstitution dieser beiden Verbindungen aus (Abb. 9). Beide besitzen den Chinolinring mit einer Methoxylgruppe in p-Stellung zum Ringstickstoff, und beide tragen eine basische Seitenkette, die im Plasmochin rein aliphatischer, im Chinin gemischt aliphatisch-heterocyclischer Natur ist. Charakteristisch unterschieden sind beide Verbindungen durch die Art der Verknüpfung und durch die Stelle der Verknüpfung der basischen Seitenkette mit dem Chinolinring. Während beim Chinin

²⁾ Vgl. diese Ztschr. 41, 586 [1928].

der basische Rest in γ -Stellung zum Ringstickstoff steht und kohlenstoff-gebunden ist, wird er im Plasmochin in o-Stellung und über eine Aminogruppe hinweg gebunden.

Unser Leitgedanke bei der Schaffung des Atebrins, des 2-Methoxy-6-chlor-9- α -diäthylamino- δ -pentylaminoacridins, ging dahin, zur Erzielung eines chininähnlich

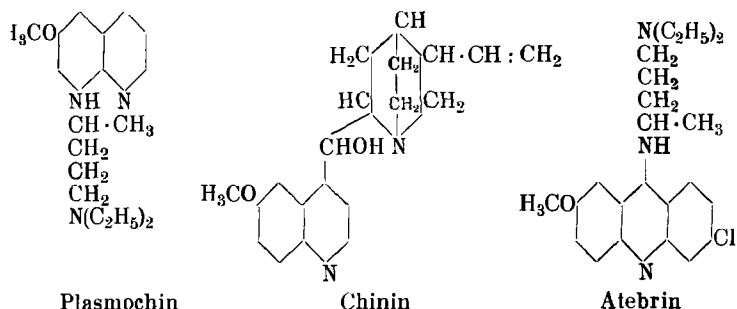


Abb. 9.

wirkenden Produktes die im Plasmochin als wirksam erkannten wesentlichen Konstitutionsmerkmale in der Weise mit den Konstitutionsmerkmalen des Chinins zu verbinden, daß die vom Plasmochin her bekannte Verknüpfungsart über eine Aminogruppe mit der vom Chinin her bekannten Verknüpfungsstelle, der γ -Stellung zum Ringstickstoff, vereinigt wurde. — Dabei gleichzeitig vom Chinolin- zum Acridinring überzugehen, schien nicht aussichtslos zu sein. Denn erstens waren durch die Arbeiten von Ullmann und Graebe, sowie durch die daran anknüpfenden Arbeiten der Höchster Forschungslabore Grundlagen zum chemischen Aufbau gegeben und zweitens war der Acridiuring als ein für therapeutische Mittel geeignetes Grundgerüst durch das Trypaflavin seit den Arbeiten von Benda und durch das Rivanol seit den Arbeiten von Roser und Jensch wohl bekannt. Auch im Atebrin ist beim Übergang vom Chinolin zum Acridinring die gewünschte therapeutische Wirkung erhalten geblieben. Gleichzeitig wurden außerordentlich günstige Verhältnisse in bezug auf allgemeine toxikologische Eigenschaften und auf Intensität der Wirksamkeit angetroffen.

Wenn man also das Atebrin als ein Chinolinderivat auffaßt, das in den beiden im Heteroring unbesetzten Kohlenstoffatomen durch Substituenten weiter belastet worden ist, so besteht gegenüber dem Chinin prinzipiell nur noch der Unterschied, daß es die Brückenbindung durch die Aminogruppe enthält. Die Aminogruppe im Atebrin hat aber praktisch einen anderen Charakter als

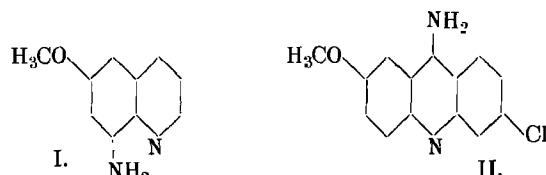


Abb. 10.

im Plasmochin (Abb. 10). Die Aminogruppe des Grundkörpers vom Plasmochin, des 6-Methoxy-8-aminochinolins (I), hat den gewohnten Charakter aromatisch gebundener Aminogruppen. Sie läßt sich diazotieren und mit Alkyhalogeniden alkylieren. Die Aminogruppe des Grundkörpers vom Atebrin, des 2-Methoxy-6-chlor-9-aminoacridins, dagegen ist weder der Diazotierung noch der Alkylierung zugänglich. Sie ist weitgehend indifferent und spielt bei weitem mehr die Rolle eines uncharakteristischen Bindeglieds als die Aminogruppe des Plasmochins. Also ist auch hier wieder eine Annäherung an das Chinin zu erkennen.

Die Bemühungen, unter den Aminoacridinen gegen Malaria wirksame Substanzen zu finden, sind übrigens schon sehr alt. Zuerst befaßten sich Tappeiner und Mannaberg mit dem Phosphin, dem 3-Amino-9-(p-aminophenyl)-acridin und seinen Methylderivaten und suchten darin auf Grund der starken Wirksamkeit gegen Paramaecien nach Malariaheilmitteln. Genau wie diese Stoffe, so hat auch das von Kalberlöh und Schloßberger in dieser Richtung untersuchte Trypaflavin, das 3,6-Diaminoacridinium-10-methylchlorid, keine spezifische Wirkung gegen Malaria gezeigt. Trotzdem hat es bis in die neueste Zeit hinein immer wieder Versuche gegeben, das Trypaflavin oder nahestehende 3-Aminoacridine der Malariatherapie dienstbar zu machen. So sind Verbindungen aus Trypaflavin und Eiweißkörpern unter dem Namen Peracrina 303 untersucht worden. Im letzten Jahre ist schließlich als Konkurrenzprodukt des Atebrins das Tebetren, ein dem Atebrin äußerlich gleiches Produkt, auf dem Markt erschienen, das als Kombination von Chinin und Acridinverbindungen deklariert wird. Es handelt sich jedoch hier nur um Chinin, das durch ganz geringe Mengen eines 3-Aminoacridinderivates gelb angefärbt ist. Seine Wirkung im Tierversuch entspricht genau der darin enthaltenen Chininmenge. — Einen neuen Impuls erhielt die Synthese therapeutisch verwendbarer Aminoacridinderivate durch die ausgedehnten Arbeiten der Höchster Farbwerke. Diese Arbeiten führten zur Darstellung des als Tiefenantisepticum und als Amöbendysenteriemittel sehr wichtig gewordenen Rivanols. Aber auch diese Verbindungen sind gegen Malaria nicht spezifisch wirksam.

Wir haben uns nun der Aufgabe unterzogen, basische Reste in die verschiedensten nur möglichen Aminoacridine einzuführen. Dabei hat es sich gezeigt, daß man allgemein durch Einführung basischer Seitenketten in Aminoacridine zu malariciden Verbindungen gelangen kann. Die Wirkung gegen Malaria läßt sich schon bei einem in der Aminogruppe basisch substituierten Aminoacridin deutlich feststellen, auch wenn sonst keine Substituenten vorhanden sind. So zeigt beispielsweise das methoxyl- und chlorfreie Verwandte des Atebrins, das 9-Diäthylaminopentylaminoacridin, im Tierversuch eine typische Verzögerung der Malariainfektion. Bei dem systematischen Studium hat sich erwiesen, daß man, beispielsweise durch Einführung von Kernsubstituenten, die Wirksamkeit bedeutend steigern kann. So seien die 6-Halogen- oder 6-Alkylderivate genannt, die noch in sehr geringen Dosen wirksam sind. Unter den disubstituierten Verbindungen mögen diejenigen erwähnt werden, welche neben Halogen oder Alkyl in 6-Stellung noch Alkoxy, Alkyl oder Halogen in 2-Stellung tragen.

Die basischen Seitenketten können in ähnlichen Umfang variiert werden, wie dies schon seinerzeit beim Plasmochin geschehen ist. So können unverzweigte Ketten, wie z. B. der Diäthylaminoäthyl- oder Dimethylaminoäthylrest $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ bzw. . . $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, verwendet werden, deren Kettenlänge weiter zum

Propylrest $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,
Butylrest $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,
Pentylrest $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,

und so weiter vergrößert werden kann. Man kann auch verzweigte Ketten einführen und so z. B. durch Einfügung von Methyl in die Butylkette zum Atebrin selbst, durch Einfügung von Methyl in die Propylkette zu einem dem Atebrin nahestehenden Präparat gelangen, welches ebenfalls sehr gute Wirkung bei der menschlichen Malaria gezeigt hat. Man kann weiter die basischen Ketten durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ätherartig unterbrechen oder irgendwelche cyclische Reste zwischenschalten. So kann man z. B. zu Verbindungen gelangen, die in ihrem Formelbild den Phosphin näherkommen, wenn man Reste von Anilinderivaten einführt, welche durch einen aliphatischen basischen Rest beliebig substituiert sind.

Zu den nächsten Verwandten des Atebrins wäre noch zu bemerken, daß im selben Sinne wie das Chlor auch andere Halogene wie z. B. Brom oder Jod wirksam sind, und daß das methoxylfreie Atebrinderivat ebenfalls ein sehr wertvolles Malariaheilmittel darstellt. In der Chininreihe liegen die Verhältnisse etwas anders. Das methoxylfreie Cinchonin ist sehr viel weniger wirksam als das methoxylhaltige Chinin.

Noch einiges sei zur Synthese therapeutisch wirksamer Acridinverbindungen gesagt. Die Synthesen, die vom Acridin selbst ausgehen, haben bisher nur geringe Bedeutung erlangt, da das Acridin als solches bis in neuere Zeit nur in geringen Mengen aus dem Steinkohlen-tor gewonnen wurde. Wichtig sind die Synthesen geworden, die den Acridinring erst nachträglich synthetisch aufbauen, nachdem die gewünschten Substituenten eingeführt sind. Hierher gehören die Farbstoffsynthesen, die zur Darstellung des Acridingelbs, Acridinorange, Benzoflavins und auch das Trypaflavins angewandt werden. Nach dem Verfahren von *Benda* wird Diamino-diphenylmethan nitriert, reduziert, ringgeschlossen und zum 3,6-Diaminoacridin oxydiert. Nach dem Verfahren von *Poulenc* wird m-Phenyldiamin mit Oxalsäure, Glycerin und Chlorzink direkt zum 3,6-Diaminoacridin kondensiert. Für die Synthese des Rivanols hat sich auch die Synthese von Diphenylamin-o-carbonsäuren aus o-Halogen-carbonsäuren und aromatischen Aminen bzw. aus o-Aminocarbonsäuren und aromatischen Verbindungen mit beweglichem Halogenatom als wichtig erwiesen, Synthesen, die von *Ullmann* und seinen Mitarbeitern stammen. Diese Diphenylamin-o-carbonsäuren lassen sich unter den mannigfältigsten Reaktionsbedingungen in Acridone umwandeln. Die älteste hierfür bekannte Methode ist die Kondensation mit konzentrierter Schwefelsäure nach *Graebe* und *Lagodzinski*. Die Acridone lassen sich weiter in Chloracridine, Aminoacridine usw. überführen, die übrigens zum Teil auch direkt aus den Carbonsäuren oder ihren Abkömmlingen erhältlich sind. Nach allen diesen und ähnlichen Verfahren gelingt es auf rein synthetischem Wege, selbst hochkomplizierte Acridinderivate aufzubauen.

An dieser Stelle sei einiges über die **Tierversuche** berichtet, die unserm Mitarbeiter *Kikuth* bei den Acridinderivaten zur Erkenntnis ihrer Wirksamkeit gegen Malaria-parasiten verholfen haben. Diese Tierversuche werden in der von *Roehl* angegebenen Weise durchgeführt. Es gelingt, Kanarienvögel mit einem der menschlichen Malaria nahestehenden Erreger, dem *Plasmodium praecox*, zu infizieren. Die Parasiten treten dann am siebenten Tage nach der Infektion im Blute der Vögel auf. Behandelt man aber die Vögel, am fünften Tage beginnend, sechs Tage hintereinander mit einer gegen Malaria wirksamen Substanz, so kann man das Auftreten der Parasiten verzögern. Diejenige Anzahl Gramm, pro 20 g Vogel berechnet, die imstande ist, das Angehen der Infektion um mindestens einen Tag hinauszuschieben, wird als geringste eben wirksame Dosis angenommen. Aus ihr und aus der höchsten eben vertragenen Dosis berechnet sich dann die Wirkungsbreite oder der therapeutische Index. Beim Chinin beträgt die wirksame Dosis $1/_{500}$, die vertragene Dosis $1/_{200}$ g, der Index ist hiernach gleich vier. Beim Atebrin ist die wirksame Dosis $1/_{5000}$ g, die vertragene Dosis $1/_{100}$ g, der Index ist hiernach gleich 30.

Auf Grund dieser und ähnlicher Erfahrungen wurde nun das Atebrin ausgewählt. Seine besondere gegen Schizonten gerichtete Wirkung konnte *Kikuth* dadurch im Tierexperiment wahrscheinlich machen, daß er eine

von ihm selbst geschaffene Versuchsanordnung, die Infektion von Reisfinken mit Halteridien, heranzog. Diese Halteridien sind ebenfalls der menschlichen Malaria nahestehende Parasiten, von denen im Blute der Reisfinken nur die Geschlechtsformen, die Gameten sichtbar sind, während die ungeschlechtlichen Formen, die Schizonten, in der Blutbahn nicht erscheinen. Im Gegensatz zum Plasmochin konnte *Kikuth* beim Atebrin keinerlei Beeinflussung der Gameten feststellen. Die beim Kanarienvogelversuch beobachtete Wirksamkeit des Atebrins war deshalb wahrscheinlich auch beim Kanarienvogel nicht der Einwirkung auf Gameten, sondern vielmehr der Einwirkung auf die Schizonten zuschreiben.

Die spezifische Wirksamkeit gegen die Schizonten hat sich bei der therapeutischen Anwendung am malariainfizierten Menschen bestätigt. Von den Medizinern, die das Atebrin zuerst praktisch erprobt haben, sind *Sioli*, *Peter* und *Mühlens* zu nennen. Auch im Auslande haben Ärzte, wie z. B. *Green* und *Hoops* und eine große Anzahl anderer Forscher den Wert des Präparates früh erkannt. Die Zahl der über Atebrin erschienenen klinischen Arbeiten beträgt zur Zeit schon 150.

Wie aus dieser Literatur hervorgeht, ist als besonderer Vorzug des Präparats seine außerordentliche allgemeine Ungiftigkeit zu bezeichnen. Lästige Nebenwirkungen, wie Seh- und Hörstörungen, Beeinflussung der Herz- oder Uterustätigkeit, fehlen bei therapeutischen Dosen vollkommen. Auch bei der schwersten Komplikation der Malaria, dem Schwarzwasserfieber, wird das Atebrin als einziges Malariaheilmittel gut vertragen. Gegenüber einer bisherigen Behandlungsdauer von etwa 20 Tagen wird die Kur beim Atebrin auf fünf bis sieben Tage abgekürzt. Die Rückfallrate, die bei der bisherigen Behandlungsweise bis zu 70% betrug, wird beim Atebrin unter 10% herabgedrückt. Dabei ist die Gesamtmenge des für eine Kur gebrauchten Atebrins sehr gering und beträgt 1,5 bis 2,0 g. Das Atebrin bleibt außerordentlich lange im menschlichen Körper und kann daher seine schützende Wirkung gegen Rückfall und Neuinfektion gut ausüben.

Interessant ist noch die Tatsache, daß das Atebrin gegenüber den meisten Spinnfasern deutlich farberische Eigenschaften zeigt. Es gelingt damit Wolle, Seide, Baumwolle und Kunstseide verschiedener Herkunft anzufärben. Beim Filtrieren von Atebrinlösungen werden merkliche Mengen von Filter adsorbiert, was bei quantitativen Bestimmungen wohl zu beachten ist. Auch auf die Haut zieht die Substanz bei längerer Berührung mit der Lösung auf.

Sehr stark ist auch die Fluoreszenz des Atebrins. Noch in Verdünnungen von $0,2\gamma$ in 1 cm^3 läßt sie sich unter der üblichen Quarzlampe gut erkennen. Diese Fluoreszenz kann noch dadurch erheblich verstärkt werden, daß man die Substanz statt in Wasser oder verdünnten Säuren besser in konzentrierter Schwefelsäure löst. Mit Hilfe der Fluoreszenz konnte *Hecht* den Weg des Atebrins im Körper und in den Ausscheidungen verfolgen. Mit *Tanret'schem* Reagens läßt sich ein außerordentlich schwer löslicher gelber Niederschlag erzeugen. Durch Ausarbeitung dieser Methode als nephelometrische Bestimmung läßt sich noch 1γ in 1 cm^3 gut nachweisen.

Wenn jetzt das Schizontenmittel Atebrin gemeinsam mit dem Gametenmittel Plasmochin in die Welt hinausgeht, so ist zu hoffen, daß damit den Ärzten zwei neue, synthetisch dargestellte, hochwirksame Waffen zur Bekämpfung der Malaria in die Hand gegeben sind.

[A. 106.]