

Biochemie und medizinische Bedeutung neuerer Pyridinderivate¹⁾.

Von Prof. Dr. A. BINZ.

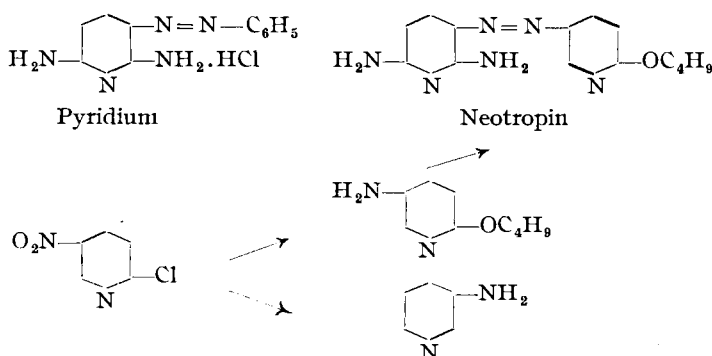
(Eingeg. 6. Juni 1935.)

Chemisches Institut der Landwirtschaftlichen Abteilung der Universität Berlin.

Im Auszug vorgetragen in der Fachgruppe für organische Chemie und Biochemie auf der 48. Hauptversammlung des V. d. Ch. in Königsberg am 3. Juli 1935.

Die Chemie des Pyridins hat sich viel langsamer entwickelt als die des Benzols, weil die Wasserstoffatome des Pyridins im Gegensatz zu denen des Benzols mit Hilfe der üblichen Reagenzien bekanntlich nur schwer substituierbar sind. So z. B. läßt sich Pyridin erst bei 300° und mit geringer Ausbeute (etwa 15%) nitrieren. Nur wo die Natur, wie beim Nicotin, schon eine Substitution vorgenommen hat, da konnte man leicht zu Pyridinderivaten gelangen, z. B. zur Nicotinsäure (Pyridin-3-carbonsäure), welche auch von der Chinolinsäure aus zugänglich ist und das herzanregende Coramin (Pyridin-3-carbonsäure-diäthylamid) liefert, desgleichen das Cesol (Pyridin-3-carbonsäuremethylester) und das Neu-Cesol (Brommethylat des Methylhexahydro-pyridin-3-carbonsäure-methylesters), welches bei Kolik der Pferde verwandt wird.

Eine größere Phase der Pyridinchemie hat erst eingesetzt, nachdem *Tschitschibabin* das 2-Amino-pyridin durch Umsetzung von Pyridin mit Natriumamid leicht zugänglich gemacht hatte²⁾. Ist auf diese Weise ein Wasserstoffatom durch die Aminogruppe ersetzt, so sind nunmehr auch andere Wasserstoffatome beweglich, und auf diese Weise ist der größte Teil der vielen Pyridinderivate zugänglich geworden, welche die neuere Literatur aufweist. Von Wichtigkeit ist in dieser Reihe das 2,6-Diaminopyridin (*Tschitschibabin* und *Seide*). Dieses kuppelt mit Diazobenzol zu Pyridium, mit diazotiertem 2-Butyloxy-5-amino-pyridin zu Neotropin. Beide Farbstoffe wirken bakterizid bei Erkrankungen der Harnwege. Das 2-Butyloxy-5-amino-pyridin wird aus 2-Chlor-5-nitropyridin gewonnen, und von hier aus führt neuerdings ein Weg zum 3-Amino-pyridin^{2a)}. Das so zum ersten Male leicht und mit guter Ausbeute zugänglich gewordene Präparat tritt als wertvolles Zwischenprodukt neben 2-Amino-pyridin und 2,6-Diaminopyridin:



¹⁾ 19. Mitteilung zur Kenntnis des Pyridins von A. Binz und C. Räth. 18. Mitteilung: Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 315 [1935]. Mein ausgezeichnete Mitarbeiter Prof. Räth ist bereits seit geraumer Zeit in leitender Stellung in der Technik tätig, kann sich also nicht mehr in meinem Institut an den Untersuchungen beteiligen. Ich setze indessen die Veröffentlichungen als zu unserer Reihe gehörig fort, weil noch mancherlei Unveröffentlichtes aus der Zeit unseres Zusammenarbeitens mitzuteilen ist und außerdem unser wissenschaftlicher Gedankenaustausch fortgesetzt wird.

²⁾ Chem. Ztrbl. **1915**, I, 1064.

^{2a)} Binz u. v. Schickh, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 315 [1935].

Angew. Chemie, Nr. 28, 1935.

Der Biochemie des Pyridingebietes suche ich zusammen mit C. Räth seit 1921 neue Seiten abzugewinnen, ausgehend von einem chemotherapeutischen Programm. Aus meiner Tätigkeit in einer früheren Lebensstellung wußte ich, daß die Versuche von P. Ehrlich und seinen Mitarbeitern sich im wesentlichen auf die Benzolreihe beschränkt hatten und daß insbesondere keine Arsenierungen in der heterocyclischen Reihe vorgenommen worden waren. Die Hemmung, welche aus Unkenntnis dieser Tatsache an anderen Stellen bestand, fiel daher für uns fort, und wir planten darum die Einführung chemotherapeutisch wirksamer Elemente, wie Arsen, Antimon, Jod als Kernsubstituenten in Heterocyclen der Alkaloidreihe. Da bei den Derivaten der Phenylarsinsäuren die Anbringung einer Aminogruppe an geeigneter Stelle des Moleküls eine Steigerung der trypanoziden und spirochätiziden Eigenschaften verursacht, so leitete uns die Arbeitshypothese, daß bei Verbindungen, welche Stickstoff im Ring selbst enthalten, durch Einführen von Arsen usw. um so mehr Aussicht auf gut wirkende Präparate vorhanden sei, weil jene Heterocyclen an sich schon besondere Wirkungen hervorbringen.

Über diesen Gedankengang wurde bereits kurz berichtet³⁾. Die Ausdehnung, die das Gebiet seither gewonnen hat, rechtfertigt eine zusammenfassende Darstellung, und zwar erstens über einen Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und biologischer Wirkung, insbesondere über die Wirkung des Pyridonringes, zweitens über klinische Auswirkungen, die sich aus dieser Erkenntnis teils schon ergeben haben, teils zu erstreben sind.

I. Biochemische Wirkung des Pyridonringes.

Wir begannen mit dem einfachsten Alkaloidbaustein, dem Pyridin. Dieses erzeugt beim Kaltblüter Lähmung, beim Warmblüter Narkose⁴⁾. In wäßriger, mit Salzsäure neutralisierter Lösung wurden die in Tabelle 1 vermerkten Zahlen⁵⁾ für die größte verträgliche und die tödliche Dosis erhalten. Das 3-Jod-pyridin (II) wurde von Räth aus dem damals schwer erhältlichen 3-Amino-pyridin dargestellt⁶⁾. Seitdem letzteres durch Binz und v. Schickh zu einer leicht zugänglichen Substanz geworden ist⁷⁾, konnten die Genannten daraus die früher ebenfalls schwer erreichbaren Pyridin-3-arsinchloride und Pyridin-3-antimonchloride darstellen und damit die Verbindungen III und IV in Tabelle 1.

Verbindungen II (in Wasser mit wenig HCl gelöst), III und IV (in Wasser als Na-Salze gelöst) sind giftiger als Pyridin, besonders giftig ist die Pyridin-3-arsinsäure (als Mono-natrium-salz gelöst).

³⁾ Binz u. Räth, Liebigs Ann. Chem. **458**, 238 [1927].

⁴⁾ Zitiert nach Maier-Bode u. Altpeter, Das Pyridin, Halle a. S. 1934, S. 11.

⁵⁾ In dieser Tabelle werden zum Teil Zahlen miteinander verglichen, die einerseits an der Ratte, andererseits an der Maus erhalten wurden, da die betreffenden Versuche zu verschiedenen Zeiten und oftmals mit besonderen Zielsetzungen angestellt worden sind. Diese Ungenauigkeit ist indessen für das hier zu gebende Gesamtbild nicht wesentlich.

⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. **486**, 95 [1931].

⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 315 [1935].

Die Einführung der Hydroxylgruppe in den Pyridinkern steigert bei 4-Oxy-pyridin (VII) die Giftigkeit⁸⁾; die Isomeren V und VI sind verträglicher. Keines erreicht die Giftigkeit des Phenols (Dos. tol. iv. 0,07 mg/g Maus⁹⁾). Die Zahlen für die isomeren Jod-oxypyridine (IX, X, XI, XII) weichen der Größenordnung nach nicht wesentlich

Tabelle 1.

Die Zahlen unter den Formeln in den Tabellen bedeuten: Dosis maxima tolerata, darunter Dosis toxica in mg/g Tiergewicht, in wäßriger Lösung.

iv. = intravenös, sb. = subcutan.

I.	II.	III.	IV.
0,75 1,0	0,4 0,5	0,08 0,12 0,25 0,6 0,10 0,17 0,33 0,8	0,5 1,0 — —
iv. Ratte ¹⁰⁾	iv. Maus	iv. Maus ¹¹⁾ sb. Maus	iv. Maus sb. Maus

V.	VI.	VII.	VIII.
1,0 1,5	1,0 1,7	0,25 —	4,0 6,0
iv. Ratte ¹⁰⁾	iv. Maus	iv. Maus ¹²⁾	iv. Ratte ¹⁰⁾

Als Natriumsalze gelöst:

IX.	X.	XI.
0,75 0,4 1,0 0,5	0,25 0,33	0,5 1,0
iv. Ratte ¹⁰⁾ iv. Maus ¹²⁾	iv. Maus ¹²⁾	iv. Maus ¹³⁾

XII.	XIII.	XIV.
0,5 0,7	0,05 0,5 0,07 0,3	0,17 0,25
iv. Maus ¹²⁾	iv. Maus ¹²⁾ sb. Maus	iv. Maus ¹³⁾

XV.	XVI.	XVII.	XVIII.
6,0 8,0	6,2 7,1	5,0 7,1 6,2 8,3	0,17 0,25
iv. Ratte ¹⁰⁾	iv. Maus ¹²⁾	iv. Maus ¹²⁾ sb. Maus	iv. Maus ¹³⁾

⁸⁾ Dieser unser Versuch der Maus steht im Gegensatz zu der Beobachtung von *Haitinger* u. *Lieben* (Mh. Chem. **6**, 279 [1885]), wonach 4-Oxy-pyridin verträglicher ist als Pyridin.

⁹⁾ *Binz* u. *Maier-Bode*, Biochem. Z. **257**, 353 [1932].

¹⁰⁾ *Binz*, *Räth* u. *Junkmann*, Biochem. Z. **227**, 200 [1930].

¹¹⁾ Es sind die Zahlen von zwei verschiedenen Darstellungen aufgeführt, die, wie so oft bei derartigen Versuchen, etwas voneinander abweichen.

¹²⁾ *Binz* u. *Maier-Bode*, Biochem. Z. **257**, 353 [1933]. Vgl. Dissertation *Okariz*, Berlin 1932.

¹³⁾ *Binz* u. *v. Schickh*, veröffentlicht in Dissertation *Wodzak*, Berlin 1935. Das dort verzeichnete 6-Jod-3-pyridon ist inzwischen als 2-Jod-3-pyridon erkannt worden.

von den für die Oxypyridine gefundenen ab, nur die Dijodverbindung XIII ist sehr giftig.

Diese Befunde haben nichts Überraschendes. Es war zu erwarten, daß bei Einführung der genannten Substituenten in das Pyridin mehr oder weniger giftige Verbindungen entstehen würden.

Unerwartet aber und entscheidend für den Fortgang der Arbeit war die Entdeckung, daß beim Übergang aus der Pyridinreihe in die Pyridonreihe Verbindungen von außerordentlicher Verträglichkeit entstehen. Wenn man das 2-Oxy-pyridin am Stickstoff glyciniert, wobei es in der Form des 2-Pyridons reagiert (VIII), so steigt die Verträglichkeit etwa auf das 6fache, verglichen mit Pyridin, und diese bemerkenswerte Wirkung des Pyridonringes¹⁴⁾ zeigt sich auch bei den jodierten Pyridonderivaten, sofern sie am Stickstoff den Essigsäurerest tragen. Diese Verbindungen XV und XVI sind so ungiftig, daß sie darin alle bekannten

Tabelle 2.

Isomere Pyridonarsinsäuren und eine Pyridonstibinsäure; als Mono-Na-Salze gelöst.

<p>XIX.</p> <p>4,0 6,0</p> <p>iv. Ratte¹⁵⁾</p>	<p>XX.</p> <p>6,2 7,1</p> <p>sb. Maus¹⁶⁾</p>	
<p>XXI.</p> <p>0,33 0,5</p> <p>sb. Maus¹⁷⁾</p>	<p>XXII.</p> <p>5,0 6,2</p> <p>sb. Maus¹⁷⁾</p>	<p>XXIII.</p> <p>0,6 0,8</p> <p>sb. Maus</p>

Jodverbindungen weit übertreffen. Sogar das giftige 3,5-Dijod-4-oxy-pyridin (XIII) ist als glyciniertes Pyridonderivat (XVII) außerordentlich verträglich. Dagegen hat die Umsetzung des Silbersalzes von 2,6-Dijod-3-oxy-pyridin mit monochloressigsäurem Natrium, also die Darstellung von Verbindung XVIII, bei welcher Pyridonbildung ausgeschlossen ist, keinerlei Einfluß; die Giftigkeit ist dieselbe wie bei der Stammsubstanz XIV.

Dasselbe wie über die N-glycinierten Jodpyridone läßt sich über die Oxypyridinarsinsäuren sagen, sofern sie auch als tautomere Pyridonarsinsäuren auftreten können: sie sind weniger giftig als alle bisher bekannten Arsenverbindungen. Das gilt zunächst von den isomeren Pyridon-arsinsäuren XIX, XXI, XXII (Tab. 2), die ebenso, wie in Formel XX veranschaulicht, auch als Oxypyridinderivate denkbar sind.

Binz und *Räth* haben auch die 2-Pyridon-5-stibinsäure (XXIII) dargestellt¹⁸⁾. Hier ist kein entgiftender Einfluß des Pyridonringes im Vergleich zu Verbindung IV zu erkennen. Die Darstellung von XXIII ist allerdings wegen der Unbeständigkeit der Verbindung sehr schwierig, und wahrscheinlich waren Verunreinigungen zugegen, welche die Toxizität erhöhen.

Die Verträglichkeit der 2-Pyridon-5-arsinsäure sinkt stark durch N-Alkylierungen¹⁹⁾, kaum dagegen durch

¹⁴⁾ Vgl. den entsprechenden qualitativen Befund von *Tschischibabin* u. *Kirssanow* betreffend Nicotin und Oxynicotin, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1164 [1924]. ¹⁵⁾ *Binz*, *Räth* u. *Junkmann*, a. a. O.

¹⁶⁾ *Binz*, *Räth* u. *Wilke*, Biochem. Z. **223**, 176 [1930].

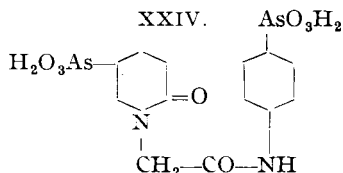
¹⁷⁾ *Binz*, *Maier-Bode* u. *Rost*, diese Ztschr. **44**, 837 [1931].

¹⁸⁾ Unveröffentlicht.

¹⁹⁾ *Binz*, *Maier-Bode* u. *Morisawa*, diese Ztschr. **46**, 349 [1933].

Einführung des Essigsäurerestes; bei allen drei isomeren Pyridonarsinsäuren bewirkt die Einführung des Acetamidrestes am Stickstoff sogar eine wesentliche Steigerung der Verträglichkeit²⁰⁾. All das erinnert an den Einfluß des Essigsäurerestes in der Jodpyridonreihe.

Vereinigt man 2-Pyridon-5-arsinsäure und Atoxyl mit Hilfe von Chloracetylchlorid zu der Verbindung XXIV²¹⁾,



Dos. tol. sb. als Di-natriumsalz 5,0 mg/g Maus.

so ist die Verträglichkeit mindestens doppelt so groß wie die des Atoxyls ($\text{NaHO}_3\text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$; Dos. tol. sb. 0,1—0,25 mg/g Maus).

Tabelle 3.

Einfluß der Aminogruppe.

XXV.		XXVI.	
5,0	4,1	1,7	1,7
6,2	5,0	2	2
Maus sb.	iv.	Maus sb.	iv.
als Mono-Na-Salz ²²⁾		als Di-Na-Salz ²²⁾	
XXVII.		XXVIII.	
0,1		0,01	
0,17		0,02	
iv. Maus		iv. Maus	
als Mono-Na-Salz ²³⁾		als Mono-Na-Salz ²³⁾	

Tab. 3 zeigt, daß die 2-Pyridon-3-amino-5-arsinsäure (XXV) kaum weniger verträglich ist als die 2-Pyridon-5-arsinsäure (XIX). Sobald aber der Pyridonsauerstoff fehlt (XXVI), zeigt sich erhebliche Giftwirkung, die durch Alkylierung an der Aminogruppe außerordentlich gesteigert wird (XXVII, XXVIII).

Diese Befunde bei den Jodpyridonen und Pyridonarsinsäuren berühren die bekannte Frage des oft angezweiferten Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution und biologischer Wirkung. Hier dürfte ein solcher Zusammenhang vorliegen. Man kann nicht einwenden, die Entgiftung erfolge durch Einführung salzbildender Gruppen, weil dadurch Wasserlöslichkeit und raschere Ausscheidung hervorgerufen werden, denn dann müßten auch Pyridin und pyridin-3-arsinsaures Natrium und andere im vorstehenden genannte giftige Verbindungen ungiftig sein.

Es bestehen also in der Vereinigung der Pyridonringe mit einem Essigsäurerest oder mit einem Arsinsäurerest konstitutiv entgiftende Ursachen.

II. Diagnostische und therapeutische Folgerungen.

Die oben mitgeteilte allgemeine theoretische Feststellung hat uns zur Auffindung von Präparaten geführt, welche Einführung in die Praxis gefunden haben:

²⁰⁾ Binz, Maier-Bode u. Rost, diese Ztschr. 44, 837 [1931].

²¹⁾ Unveröffentlicht.

²²⁾ Binz, Rsth u. Rost, Biochem. Z. 223, 249 [1930].

²³⁾ Binz, Maier-Bode u. Morisawa, unveröffentlicht, dargestellt aus 2-Chlor-5-arsinsäure und Alkylaminen.

Zunächst das 5-Jod-2-pyridon, als Natriumsalz (IX, Selectan), auf Grund der Feststellung von C. Rsth²⁴⁾, daß es zur Bekämpfung von Streptokokken und Staphylokokken geeignet ist. Es hat sich in der leichter und alkalifrei in Wasser löslichen Form des „Selectan neutral“ (5-Jod-N-methyl-2-pyridon) nach anfänglich großem Erfolg in beschränktem Umfang in der Veterinärpraxis gehalten. Von ungleich größerer Bedeutung wurde unser 5-jod-2-pyridon-N-essigsäures Natrium (XV, Uroselectan) weil es einem seit langem fühlbaren Bedarf entgegenkam. Die Urologen suchten seit 1906 Nieren und Harnwege durch Röntgenkontrastmittel sichtbar zu machen. Dazu eignen sich theoretisch alle Elemente mit hoher Ordnungszahl²⁵⁾, also auch Jod und seine Verbindungen, und zwar strebte man danach, die für den Patienten lästige, nicht immer durchführbare und unter Umständen nicht ungefährliche Einbringung der Kontrastmittel vermittels Harnleiterkatheters durch die intravenöse Einverleibung zu ersetzen, worauf Ausscheidung durch die Nieren zu erwarten war. Jedoch scheiterten alle Versuche daran, daß die Kontrastmittel, insbesondere auch Jodpräparate, in solchen Mengen, wie man sie zur Erreichung guter Röntgenbilder benötigte, zu giftig waren. Dahinzielende Versuche hatten besonders Roseno und Hryntschak angestellt, indessen äußerte auf dem 8. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Urologie zu Berlin im September 1928 der erste Kenner dieses Gebietes seine tiefe Resignation betreffs der Weiterentwicklung²⁶⁾.

Dieser Pessimismus wurde widerlegt, als zwei Jahre später aus der Reihe der Binz-Rsth-Präparate das Uroselectan (XV) hervorging, damit das klinische Ziel im St.-Hedwigs-Krankenhaus in Berlin erreicht und die Urologie auf eine neue Stufe gehoben wurde²⁷⁾. Auch andere Teile der Chirurgie werden von dem neuen Verfahren befruchtet²⁸⁾.

Abb. 1²⁸⁾ zeigt die Verträglichkeit verschiedener Jodpräparate, bezogen auf die gleiche Jodmenge und mit dem Jod des Natriumjodides als Einheit. Die Reihe der Giftigkeit ist: Alival (Monojod-dioxypropan) > Yatren > Selectan > Selectan neutral (N-methyliertes Selectan) > Natriumjodid > Uroselectan.

²⁴⁾ Tierärztl. Rdsch. 1927, Nr. 48. — Binz u. Maier-Bode, Die Wirkung von Jodpyridonderivaten auf Streptokokken, Biochem. Z. 257, 351 [1933].

²⁵⁾ Zur Theorie dieses Gebietes s. Binz, Rsth, Maier-Bode u. Herrmann, Röntgenkontrastwirkung von Halogenpyridonderivaten, diese Ztschr. 45, 713 [1932].

²⁶⁾ Diskussionsbemerkungen von A. v. Lichtenberg: „Ich muß meine Enttäuschungen auf diesem Gebiete mitteilen. . . . Eine Ausscheidungsmethode, die selbst zur Darstellung gesunder Nieren unzulänglich ist, wird doch nie eine kranke Niere richtig darstellen können. . . . Ich habe auch versucht, teilweise durch Verstärken der Ausscheidung, durch Suchen nach Präparaten, die besonders schnell und dicht durch die Nieren ausgeschieden werden, sogar durch physikalische Überlegungen und Besprechungen mit sehr bedeutenden Röntgenologen und Röntgenphysikern Methoden zu finden, mit denen man unter Umständen diese photographischen Bilder besonders verstärken könnte. . . . Das ist aber alles nicht gegangen, wenigstens nicht mit Sicherheit, daß man die Methode irgendwie hätte klinisch einführen können. . . . Was ich seither auch versucht habe — ich habe nur Enttäuschungen gehabt. . . . Ich wünsche den Herren Roseno und Hryntschak, daß sie vielleicht mit mehr Ausdauer als wir und durch eine glückliche Idee zu einer Lösung kommen. . . . Daß sie aber auf dieser Basis zunächst weiterkommen, glaube ich nicht.“ (Verhandlungen d. Deutschen Gesellsch. f. Urologie, Z. Urologie, Sonderband 1929, S. 435.)

²⁷⁾ Vgl. die Einzelheiten: Binz, Rsth u. v. Lichtenberg, diese Ztschr. 43, 452 [1930]. — Binz u. Rsth, Klin. Wschr. 9, 2297 [1930].

^{28a)} Zur Röntgendiagnostik der Binnenerkrankung des Kniegelenkes von Dr. med. H. Schoen, Röntgen-Praxis Jahrg. 7, Heft 1. Zitiert nach „Medizinische Mitteilungen“ der Schering-Kahlbaum A.G. 7, 143 [1935].

^{28b)} Von Herrn Junkmann im Hauptlaboratorium der Schering-Kahlbaum A. G. ausgeführt und von der Firma freundlichst zur Verfügung gestellt. — Andere hierhergehörige Einzelheiten s. H. Strayss, Zbl. inn. Med. 1932, 733.

Man hatte bis dahin Jodverbindungen immer für mehr oder weniger unverträglich oder giftig gehalten. Als man nun beim Uroselectan die Erfahrung machte, daß der erwachsene Mensch die unerhört große Menge von 40 g, entsprechend 16,87 g Jod, intravenös ohne die geringste Schädigung verträgt, war damit für die Biochemie der Jodverbindungen ein neuer Gesichtspunkt gewonnen, was sich im erfolgreichen Suchen nach anderen, als Kontrastmittel anwendbaren Jodpräparaten ausgewirkt hat. Über Uroselectan B, Abrodil und Perabrodil wurde bereits berichtet²⁹⁾. Auch ausländische Firmen beteiligen sich an dem Wettbewerb. Das neuerdings in U. S. A. zur peroralen Verwendung empfohlene Hippuran (o-jod-hippursäures Natrium)³⁰⁾ könnte als Fortschritt gelten, wenn es vom Magen aus hinreichend rasch und konzentriert in Nieren und Harnwege gelangte, was indessen nicht der Fall ist.

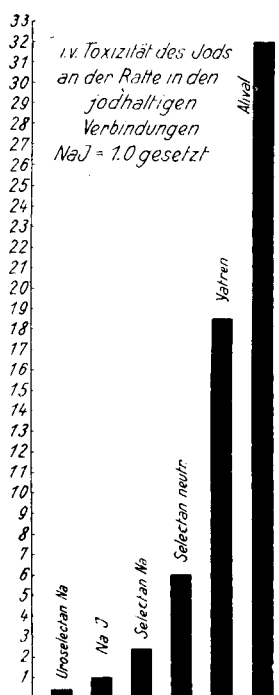


Abb. 1.

Das Reichspatentamt hat in einer Verfügung vom 28. Januar 1935 der Eigenart des neuen Gebietes Rechnung getragen und entschieden, daß Röntgenkontrastmittel keine Arznei- oder Heilmittel, sondern gewerblich verwertbar und darum patentfähig sind³¹⁾. —

Praktische Auswirkungen so wie auf dem Gebiet der Jodpyridone konnten auf dem der **arsenierten Pyridone** trotz jahrelanger Bemühungen nicht erreicht werden, wohl aber wissenschaftliche Ergebnisse, welche in Beziehung zu wichtigen praktischen Aufgaben stehen. Wenn man die verschiedenen Gruppen von Arsenverbindungen in bezug auf ihre Verträglichkeit miteinander vergleicht, so ergeben sich Zahlen³²⁾, welche in Abb. 2³³⁾ veranschaulicht sind. Man erkennt in der Verträglichkeit die Reihenfolge:

²⁹⁾ O. v. Schickh, diese Ztschr. **46**, 485 [1933].

³⁰⁾ L. Jaches und M. Swick, Journal of Radiology 1934, Heft 2.

³¹⁾ Diese Ztschr. **48**, 217 [1935].

³²⁾ Binz, Röh u. Rost, Biochem. Z. **223**, 249 [1930].

³³⁾ Auch dieses Bild verdanke ich Herrn Dr. Junkmann durch das Hauptlaboratorium der Schering-Kahlbaum A.-G. In diesem Bilde werden, ungleich dem vorigen, nicht die Zahlen für die Giftigkeit, sondern die reziproken Werte (Verträglichkeit) miteinander verglichen.

Pyridinarsinsäuren > aromatische Arsinsäuren > aliphatische Arsinsäuren > arsenige- und Arsensäure. Bei den unter Pyridinarsinsäuren³⁴⁾ genannten Verbindungen fällt nur eine, die 2-Amino-pyridinarsinsäure (XXVI) aus der Reihe; als Ursache kann man das Fehlen des Pyridon-sauerstoffs ansehen, der bei allen verträglichen Verbindungen dieser Reihe vorhanden ist.

Die Prüfung des Heilwertes arsenierter Pyridone hat zu Ergebnissen geführt, die zum Teil bereits in dem Handbuch der Chemotherapie von Fischl und Schloßberger gewürdigt sind³⁵⁾. Es heißt dort zusammenfassend, daß manche unserer Präparate sich nicht nur durch eine erhebliche therapeutische Wirksamkeit, sondern wider Erwarten auch durch eine besondere Ungiftigkeit auszeichnen.

Infolgedessen konnten mit arsenierten Pyridonen bessere Ergebnisse als mit anderen Arsenikalien in folgenden Fällen erzielt werden: Bei Psoriasis der Diabetiker (C. von

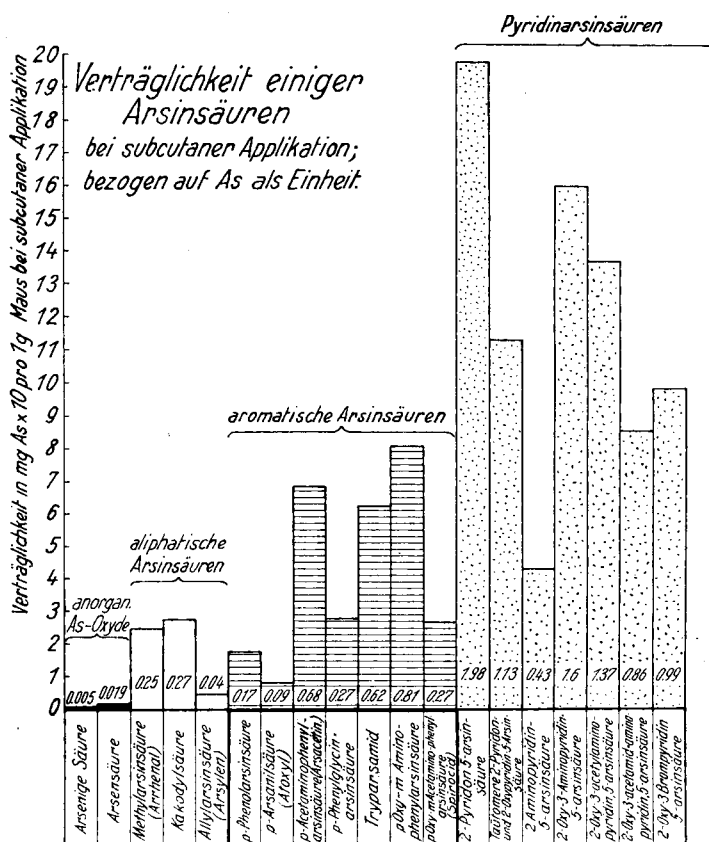


Abb. 2.

Noorden)³⁶⁾; bei Schlafkrankheit des Menschen (F. K. Kleine)³⁷⁾; bei Naganamäusen (Giernsa und Mayeda)³⁸⁾; bei Trypanosomeninfektionen der Maus (Giernsa und Mayeda)³⁹⁾; Collier⁴⁰⁾; bei Recurrensinfektion der Maus⁴¹⁾; bei experimentellem Schweinerotlauf der Maus (M. H. Christison)⁴¹⁾; bei trypanamidresistenten Naganatrypano-

³⁴⁾ Unter den Pyridinarsinsäuren ist auch das Gemisch der 2-Pyridon-5-Arsinsäure und der tautomeren 2-Oxy-pyridin-5-Arsinsäure genannt. Die betreffenden Zahlen wurden zu einer Zeit gewonnen, als die Frage einer etwaigen Tautomerie noch in Arbeit war. Wir mußten sie schließlich verneinen (Binz u. Maier-Bode, Liebig's Ann. Chem. **487**, 121 [1931]), halten aber den Gegenstand noch nicht für erledigt.

³⁵⁾ Handbuch der Chemotherapie, 2. Teil, S. 519, Leipzig 1934.

³⁶⁾ Privatmitteilung.

³⁷⁾ Report on the new Sleeping-sickness focus at Ikoma (Bericht an den Völkerbund).

³⁸⁾ Abhandlungen aus dem Gebiete der Auslandskunde, Hamburg **62**, 139 [1927].

³⁹⁾ Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg., Pathol. Therap. exot. Krankh. **34**, 254 [1930]; vgl. W. A. Collier u. Krause, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **110**, 516, **111**, 191 [1930].

⁴⁰⁾ A. Hasskó, Zbl. Bakteriöl., Parasitenkunde, Infektionskrankh. **127**, 299 [1933]. ⁴¹⁾ Ebenda **131**, 193 [1934]; vgl. **132**, 228 [1934].

Tabelle 4.

Wirkung arsenierter Pyridone auf Gehirnsyphilis der Maus.

	Anzahl der behandelten Mäuse	Zeit der Behandlung nach der Infektion	Dosierung in g/20 g Maus	Befund beim Kaninchen
$\text{NaHO}_3\text{As}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{O}$ XIX.	3 1	1 Woche 2 Monate	$\frac{1}{12}$ sb. $\frac{1}{10}$ sb.	negativ
$\text{NaHO}_3\text{As}-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2-\text{O}$ XXV.	2 1 1	1 Woche 5 Wochen 3 Monate	$\frac{1}{12}$ sb. $\frac{1}{10}$ sb. $\frac{1}{10}$ sb.	negativ
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{As}=\text{As}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{NH}_2$ $\text{NaO}=\text{N}$ $\text{N}=\text{ONa}$ XXIX.	1	1 Woche	$\frac{1}{1200}$ iv.	positiv
$\text{NaH}_2\text{O}_3\text{As}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ XXX.	2 1 1	1 Woche 5 Wochen 3 Monate	$\frac{1}{20}$ sb. $\frac{1}{15}$ sb. $\frac{1}{15}$ sb.	negativ
$\text{H}_2\text{O}_3\text{As}-\text{C}_5\text{H}_3\text{N}-\text{Br}$ XXXI.	2 3 1	1 Woche 4 Wochen 5 Wochen	$\frac{1}{25}$ sb. $\frac{1}{20}$ sb. $\frac{1}{12}$ sb.	negativ

somen (Schlossberger und Schöffner)⁴²⁾; bei Hühnerspirochätose (Hasskó)⁴³⁾.

Dazu kommt noch eine Untersuchung von Schlossberger, die das besonders wichtige Problem der **Gehirnsyphilis** betrifft. Bekanntlich vernichten die Arsenpräparate der Benzolreihe die Spirochäten im Blute, aber sie vermögen nicht mit Sicherheit diejenigen Parasiten zu treffen, die ins Gehirn eingedrungen sind. Hier bestehen Hindernisse sowohl für die Spirochäte als auch für das Heilmittel. Ist aber der Parasit einmal dorthin gelangt, so ist es schwer, ihm das Chemotherapeuticum nachzuschicken, und die Malariatherapie ist zwar ein gewaltiger Fortschritt, nicht aber die endgültige Lösung des Problems. Die Schließung dieser Lücke in der Therapie ist eine der größten Aufgaben der Forschung. Hierbei bestand bis vor kurzem die Schwierigkeit, im Tierversuch sowohl Infektion wie Heilung festzustellen, da die Auffindung der Spirochaeta pallida im Gehirn nur äußerst selten gelingt. Diese Schwierigkeit hat Schlossberger durch folgendes schöne Verfahren⁴⁴⁾ behoben: Weiße Mäuse werden mit Syphiliserregern infiziert, wobei die Tiere keinerlei Symptome zeigen. Nach einiger Zeit tötet man das Tier, verreibt das Gehirn und spritzt den Organbrei einem Kaninchen ein, welches im Gegensatz zur Maus Symptome zeigt. Werden solche sichtbar, so waren die Spirochäten ins Gehirn der Maus eingedrungen. Da dies, wie sich gezeigt hat, einige Wochen nach der Infektion stets der Fall ist, so kann man nun derart infizierten Tieren das zu prüfende Chemotherapeuticum einspritzen. Dringt letzteres ins Gehirn und tötet dort die Spirochäten, so ist nach Übertragung des Gehirnbreis auf das Kaninchen bei diesem der Befund negativ, d. h. es treten keine Symptome auf; hat dagegen das Chemotherapeuticum im Gehirn der Maus versagt, so reagiert das Kaninchen positiv.

Dieses Verfahren gestattet zum ersten Male das genannte wichtige chemotherapeutische Problem systematisch in Tierversuchen und unter reihenweiser Durchprüfung chemischer Präparate der Lösung näher zu bringen. Auf eine größere Anzahl unserer arsenierten Pyridone ange-

wendet⁴⁵⁾, zeigte es, daß einige derselben, welche in Tabelle 4 verzeichnet sind, das gewünschte Ergebnis hatten. Mit den Natriumsalzen der Arsinsäuren XIX, XXV, XXX, XXXI trat selbst Monate nach der Infektion, nachdem also das Gehirn sicher längst ergriffen war, Heilung ein. Dagegen gab die Arsenoverbindung XXIX keine Heilung. Das liegt nicht etwa an der geringen Dosierung, denn diese ist bei Arsenoverbindungen entsprechend ihrer geringeren Verträglichkeit und ihrer größeren Heilkraft immer geringer als bei Arsinsäuren. Die Ursache des positiven Befundes beim Kaninchen ist hier vielmehr darin zu suchen, daß Arsenoverbindungen semikolloid in Lösung gehen und deshalb nur unvollkommen ins Gehirn hineindiffundieren. Es fehlt das Diffusionsvermögen der arsinsäuren Natriumsalze. Diese erste Bedingung für die Heilwirkung im Gehirn ist nun wahrscheinlich bei den Arsinsäuren der Benzolreihe ebenso vorhanden wie bei denen der Pyridonreihe. Aber ersteren mangelt die hohe Verträglichkeit der letzteren (s. Abb. 2). Man kann deshalb nur von den Arsinsäuren der Pyridonreihe solch große Mengen geben, wie in Tabelle 4 ver-

zeichnet ist. Hierauf dürfte der Erfolg zurückzuführen sein, während die Arsinsäuren der Benzolreihe zu neurotrop sind, bei starker Dosis den Sehnerven gefährden, und darum die Anwendung entsprechend großer Gaben nicht zulassen.

Somit hat sich die einleitend genannte Arbeitshypothese, wonach wir von der Vereinigung von Elementen wie Arsen und Jod mit Heteroringen Besondere erwarteten, bewahrt, allerdings in anderem Sinne als vorauszusehen war, denn an Stelle der erwarteten starken Gifte haben sich Verbindungen ergeben, die eine besondere Ungiftigkeit mit anderen wertvollen Eigenschaften vereinen.

Hierbei ist der Erfolg auf dem Gebiete der urologischen Diagnostik durch das Uroselectan gesichert. Was indessen die Therapie der Gehirnsyphilis angeht, so ist der Weg selbst vom gelungenen Tierversuch bis zum klinischen Erfolg hier einstweilen noch ein weiter, und außerdem ist ein solcher Weg bekanntlich immer mit Enttäuschungen gepflastert. Man muß zufrieden sein, wenn sich nur der Anfang eines Fortschrittes zeigt, indem eine bestimmte Richtung als aussichtsreich erkannt wurde. Nach einer Zählung von Benda⁴⁶⁾ sind seit der Erfindung des Salvarsans etwa 6000 neue Arsenverbindungen der Benzolreihe synthetisiert worden, denen man noch 258 aus der Binz-Räth-Reihe hinzurechnen kann. Aus dieser Unzahl haben sich nur ganz vereinzelte Präparate als brauchbar erwiesen. Die Ausbeute der Arsenforschung, welche vor fast 100 Jahren mit Bunsens Kakodyl begann und über die Arbeiten von Michaelis und Ehrlich bis in unsere Zeit führt, ist also in bezug auf die Anzahl wertvoller Verbindungen sehr gering. Es ist wie das mühsame Suchen nach Diamanten in ungeheuren Sand- und Gesteinsmassen. Die Präparate der Salvarsanreihe sind solche Diamanten. Aber wir brauchen noch mehr dieser Zaubersteine, und, um sie zu finden, darf keine Mühe weiterer Variationschemie gescheut werden, sobald, wie es hier der Fall ist, neue Gesichtspunkte gewonnen werden konnten. —

Der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft danke ich für die großzügige Unterstützung unserer Arbeiten. [A. 64.]

⁴²⁾ Diese Ztschr. 47, 768 [1934].

⁴³⁾ Berliner Tierärztl. Wschr. 51, 149 [1935].

⁴⁴⁾ Arbeiten aus dem Staatsinstitut f. exp. Therapie. Frankfurt a. M. 1928, S. 344 — Giornale di Clinica medica 1930, S. 315.

⁴⁵⁾ Noch nicht veröffentlicht und mit freundlicher Erlaubnis von Prof. Schlossberger hier im Auszug mitgeteilt.

⁴⁶⁾ Diese Ztschr. 46, 86 [1933].