

PAGE MISSING FROM 49-50

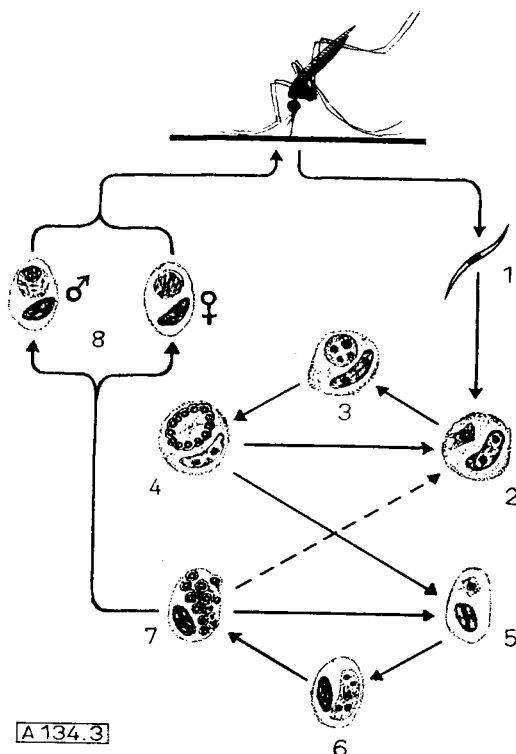


Bild 3  
Schema des Sporozoitenzyklus

Aus 1, den Sporozoiten, die nur ganz kurze Zeit im Blut feststellbar sind, entwickeln sich in den endothelialen Zellen der inneren Organe 2, 3, 4, die „exo-erythrozytären“ Formen (EE-Formen oder „E“-Stadien genannt), die einem ungeschlechtlichen Cylus unterliegen. Aus diesem entwickeln sich nach der Inkubationszeit die Blutformen 5, 6, 7 (Schizonten), aus denen 8 die geschlechtlichen Blutformen (Gameten) hervorgehen. Die gestrichelte Linie deutet an, daß exo-erythrozytärer Cylus aus den Blutformen rückläufig sein kann.

Wenn auch diese am Tier gewonnenen Erkenntnisse heute noch nicht in vollem Umfange ihre Bestätigung am Menschen gefunden haben, so ist doch mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Vorgänge im menschlichen Organismus während der Inkubationszeit ähnlich oder in gleicher Weise verlaufen. Tatsächlich sind gerade kürzlich in England in einem Fall von Sporozoiten infizierter *Tertian* in der Leber des Menschen die exo-erythrozytären Formen zum ersten Mal gesehen worden (1948, Shortt, Garnham, Covell und Shute).

Durch diese Erkenntnisse ist auch die chemische Forschung in eine neue Richtung gegangen mit dem Ziel, ein Mittel zu finden, das direkt gegen die Sporozoiten, oder die daraus entstandenen EE-Formen, wirksam ist, also das gesuchte kausal-prophylaktische Malariamittel darstellen würde. Kikuth hat (1933) am Kanarienvogel, der mit *Plasmodium cathemerium* infiziert ist, einen Laboratoriumstest geschaffen, bei dem die Vögel mit Sporozoiten infiziert werden, die aus den Speicheldrüsen stark infizierter Mücken eigener Zucht entnommen sind und dem Vogel intramuskulär injiziert werden. Das zu prüfende Präparat wird schon am Tage vor der Infektion dem Vogel gegeben. Über in solchen Versuchen kausal-prophylaktisch als wirksam befundene neue Präparate, zu denen auch das von englischen Forschern gefundene Paludrine gehört, wird bei den neueren Malariamitteln berichtet.

Die Frage der Rückfälle bei scheinbar geheilter Malaria hat durch das oben erwähnte Studium der Sporozoiten-Entwicklung ebenfalls zu neuen Erkenntnissen geführt. Es liegt die Vermutung nahe, daß die „E“-Stadien, die, wie im Tierversuch gezeigt werden konnte, sich auch umgekehrt wiederum aus den Blutformen entwickeln können, in den Organen zurückbleiben und später zu einem neuen Befall der roten Blutkörperchen und zu einem Rezidiv führen können. Während sie bei der *Tropica* bald absterben, wird vermutet, daß sie bei nicht geheilter *Tertian* 1–3 Jahre und bei *Quartana* bis zu 20 Jahre überleben können. Von allen bekannten Malariamitteln scheint bisher Plasmodin, oder der Typ dieser Verbindungen, auf die die Rezidive verursachenden Formen den besten Einfluß zu haben. Eine vollständige Verhütung der Rezidive

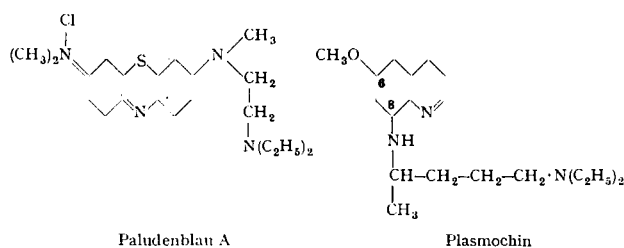
vermag jedoch mit Ausnahme bei der *Tropica*, die rezidivfrei heilen ist, noch keines der bisherigen und der neueren Malariamittel zu leisten.

Bei Plasmodin konnte am Menschen gezeigt werden (Beber, Komp, Giovannola und Jerrace), daß schon kleine Dosen einmalig 0,02 g in der Woche gegeben – die Gameten der *Tropica* so schädigen können, daß eine geschlechtliche Entwicklung in Mückenmagen nicht mehr stattfinden kann. Diese Feststellung ist von großer praktischer Bedeutung für die medikamentöse Sanierung geworden.

Die Plasmodin-Behandlung hat gegenüber der Chinin-Behandlung den Vorteil der viel kürzeren Behandlungsdauer gebracht (5–7 Tage mit zusammen 1,5–2,1 g Plasmodin gegen 3 Wochen Chinin-Behandlung mit zusammen 30 g Chinin). Mit anschließender, kurzer Plasmodin-Behandlung (3 Tage à 0,03 g Plasmodin) gegen die Gameten der *Tropica* ist gleichzeitig die Zahl der Rückfälle weit geringer geworden als mit Chinin oder Plasmodin allein. Diese kombinierte Behandlung hat sich auch im Krieg weitgehend und mit Erfolg bei allen drei Arten der Malaria eingeführt.

Die Prophylaxe erfolgte während des Krieges in der deutschen Armee mit täglich 0,06 g Plasmodin, im Pazifik-Krieg mit je 0,1 g Plasmodin an 4 Tagen der Woche oder täglich. Nach Einführung der Plasmodin-Prophylaxe berichtet Australien einen Rückgang der Malariahäufigkeit von 740 Fällen auf 24 per 1000 Soldaten. Die Plasmodin-Prophylaxe erwies sich sowohl in der Verträglichkeit als in der Sicherheit der Wirkung dem Chinin eindeutig überlegen. Sie ist nach dem Wegfall von Chinin in Kriege ausschließlich angewandt worden und ist, vor allem in Pazifik-Krieg, von weittragender Bedeutung gewesen (N. H. Fairley, H. Dale).

## II. Plasmodin<sup>4)</sup>

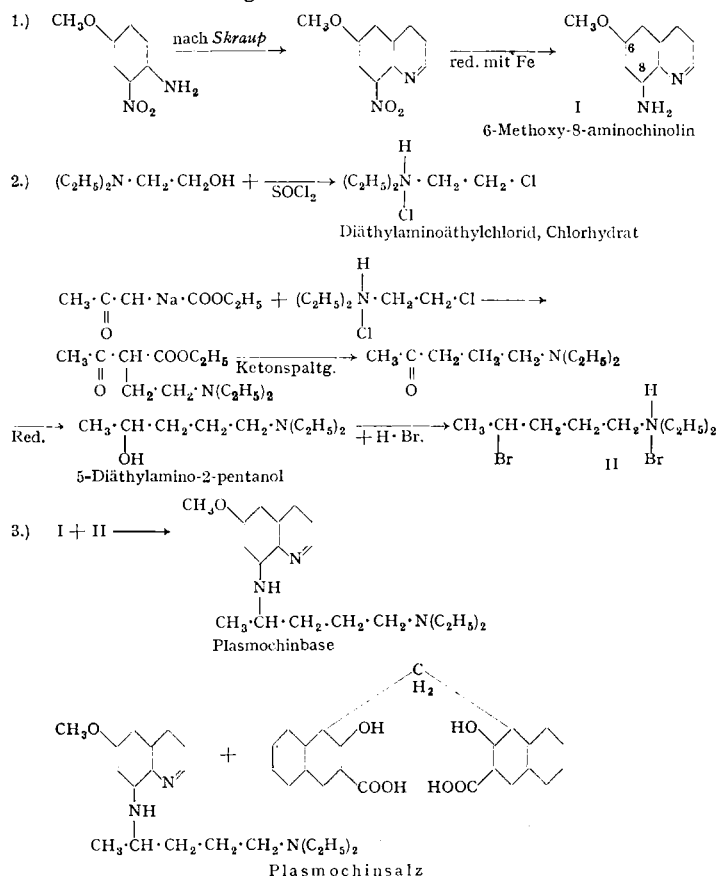


Ausgehend vom Methylenblau haben Schulemann, Schönhöfer und Wiegler in Zusammenarbeit mit Roehl 1924 im Elberfelder Laboratorium die basische Alkylierung der Amino-Gruppe eines heterocyclischen Ringsystems (Thiazin, Chinolin, Acridin und andere) als wirksames Prinzip eines Malariamittels gefunden. An dem obigen Methylenblau-Derivat, das den Prüfungsnamen Paludenblau A trug, war diese Wirksamkeit zum ersten Male festgestellt worden. Unter den vielen, meist neu hergestellten basischen Alkyl-Gruppen hatte sich bei diesen Arbeiten im Vogelttest der im Plasmodin angewandte 4-Diäthylamino-1-methylbutyl-Rest am günstigsten erwiesen. Der therapeutische Index, das Verhältnis zwischen eben noch wirksamer und bereits toxischer Dosis, war im Roehlschen Test bei Plasmodin 1:30, und quantitativ war die Wirkungsstärke hier gegenüber Chinin das 60-fache. Es mag sein, daß auch heute noch Variationen der basischen Seitenkette zu gewissen günstigeren Ergebnissen bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit am Menschen führen können, da der Vogelttest naturgemäß nicht so genau arbeitet, um dies von vornherein auszuschließen.

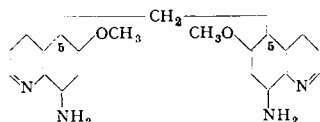
Substitution durch die basisch alkylierte Amino-Gruppe in 8-Stellung erwies sich im Roehlschen Test als optimal wirksam. Wirksam waren noch die 6- und 4-Stellung. Eine Verlängerung des Abstandes der beiden Amino-Gruppen im basischen Rest über C<sub>5</sub> hinaus schwächte die Wirkung. Die Methoxy-Gruppe in 6-Stellung steigerte die Wirksamkeit wesentlich. Freie Oxy-Gruppe in 6-Stellung ist ebenfalls wirksam (Certuna). Verlängerung des Alkyl-Restes in der Oxy-Gruppe brachte Wirkungsabfall. Ersatz des noch freien Wasserstoffs in der Amino-Gruppe des Chinolins durch Alkyl oder Acyl machte die Wirkung zunichte.

<sup>4)</sup> Bezeichnung in England und USA „Pamaquin“.

Die Synthese wird praktisch nach der im DRP. 486079 beschriebenen Weise ausgeführt:



3-Nitro-4-anisidin wird nach *Skraup* in 6-Methoxy-8-nitrochinolin übergeführt. Bei der *Skraup*-Synthese im großen läßt man die Schwefelsäure zu dem vorgelegten Glycerin-Arsensäure-Amin-Gemisch bei einer Temperatur von etwa 135° zulaufen, wodurch die sonst sehr heftige Reaktion in Grenzen gehalten werden kann. Die Reduktion erfolgt in üblicher Weise wädrig mit Eisen, unter Zusatz von Chlorbenzol, um das entstandene 6-Methoxy-8-aminochinolin (I) sofort aufzunehmen. Bei der Reduktion im großen konnte in kleinen Mengen eine Methylen-Verbindung mit Verknüpfung in 5-Stellung



festgestellt werden, deren Bildung sich aus Entmethylierung der Methoxy-Gruppe und Bildung von Formaldehyd durch die Arsensäure erklären läßt. Aus der chlorbenzolschen Lösung wird 6-Methoxy-8-aminochinolin durch Destillation im Vakuum isoliert.

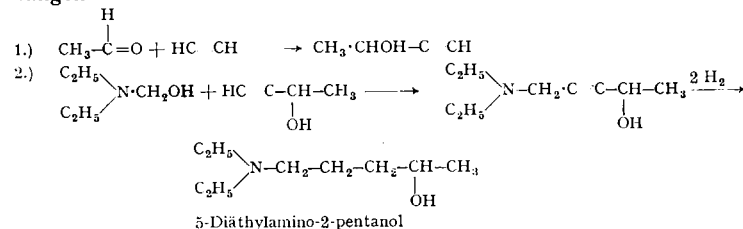
Der aliphatische Teil geht aus vom Diäthylaminoäthanol, das in benzolischer Lösung oder als Chlorhydrat trocken mit Thionylechlorid in das Diäthylaminoäthylchlorid, Chlorhydrat übergeführt wird. Dies wird in Wasser gelöst und bei Gegenwart von Benzol in der Kälte mit  $K_2CO_3$  in das freie Chlorid übergeführt. Während das feste Chlorhydrat harmlos ist, ist das freie Chlorid wegen seiner hohen Giftigkeit mit Vorsicht zu handhaben. Die benzolische Lösung des Chlorids wird getrocknet und mit Natriumacetessigester in Benzol bei Siedetemperatur umgesetzt. Die Esterlösung wird in verdünnte Schwefelsäure gegeben und nach Abdestillieren des Benzols zur Ketonspaltung 12 h am Rückfluß gekocht. Durch Zusatz von Natronlauge wird das Keton als benzolische Lösung abgeschieden und durch Destillation isoliert. Die Reduktion zum Alkohol kann mit Natriumamalgam oder besser mit Raney-Nickel und Wasserstoff unter Druck erfolgen. Der Aminoalkohol wird durch Destillation isoliert. Die Überführung in das Bromid erfolgt mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure bei einer Temperatur nicht über 65–70°, da sonst das isomere 5-Diäthylamino-3-brompentan in beträchtlichem Maße sich bildet. Diese Isomerisierung läßt sich leicht erklären durch Wasserabspaltung aus dem Aminoalkohol unter dem Einfluß der Bromwasserstoffsäure und Bildung des ungesättigten Amins mit Doppelbindung in 3,4-Stellung. Wie gezeigt werden konnte, lagert dieses wiederum HBr an, aber im umgekehrten Sinne, also mit Brom in 3-Stellung. Bei der Herstellung des Bromids im großen läßt sich wegen der längeren Reaktionsdauer die Bildung des isomeren Bromids nicht ganz vermeiden, so daß bei der nachträglichen Umsetzung mit 6-Methoxy-8-aminochinolin ein entsprechender Anteil des isomeren Plasmochin, 6-Methoxy-8-(3'-Diäthylamino-1'-äthylpropylamino)-chinolin, sich bildet, ohne jedoch dessen Wirksamkeit zu beeinflussen.

Das 5-Diäthylamino-2-brompentan, Bromhydrat (II) wird durch Abdestillieren der überschüssigen Bromwasserstoffsäure im Vakuum isoliert. Die freie Bromidbase ist nicht haltbar, sondern lagert sich intramolekular in die entsprechende, feste quaternäre Pyrolidinium-Verbindung um.

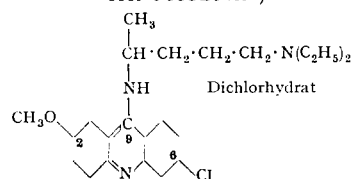
Die Umsetzung mit 6-Methoxy-8-aminochinolin (Aminoalkylierung) erfolgt in wädrigem Medium bei 45–100°, wobei auf 1 Mol des Hydrobromids des 5-Diäthylamino-2-brompentan 2 Mol 6-Methoxy-8-aminochinolin verwendet werden. Dabei scheidet sich ein großer Teil des 6-Methoxy-8-aminochinolin als Hydrobromid ab. Es wird nach Ansäuern bis zur Kongoreaktion mit Salzsäure als gemischtes Hydrobromid-Hydrochlorid zum größten Teil abgetrennt und aus der wädrigen Lösung durch Zugabe von Natriumacetat und Extraktion mit Benzol völlig aus der Plasmochinbase entfernt. Diese wird durch Alkalischstellen der wädrigen Lösung, Extraktion mit Lösungsmittel und Destillation im Hochvakuum isoliert und gereinigt.

Während die Ausbeuten der vorhergehenden Phasen normal sind, ist die Ausbeute bei der Aminoalkylierung infolge verschiedener Nebenreaktionen weniger günstig. Es tritt zum Teil Verseifung zum Aminoalkohol, Abspaltung von HBr unter Bildung von in 3,4-Stellung ungesättigtem Amin und Quaternärbildung ein. Die Gegenwart von Wasser, auch schon in kleinen Mengen, fördert die Aminoalkylierung außerordentlich stark, die in der wasserfreien Schmelze sonst nur mit einer Ausbeute von etwa 10% verläuft. Für die Tablettenherstellung wurde in der Methylen-bis- $\beta$ -oxynaphthoesäure eine Säurekomponente gefunden, mit der die Plasmochinbase in ein tropfenfestes, geschmackloses und in der Magensalzsäure leicht spaltbares Salz übergeführt werden konnte.

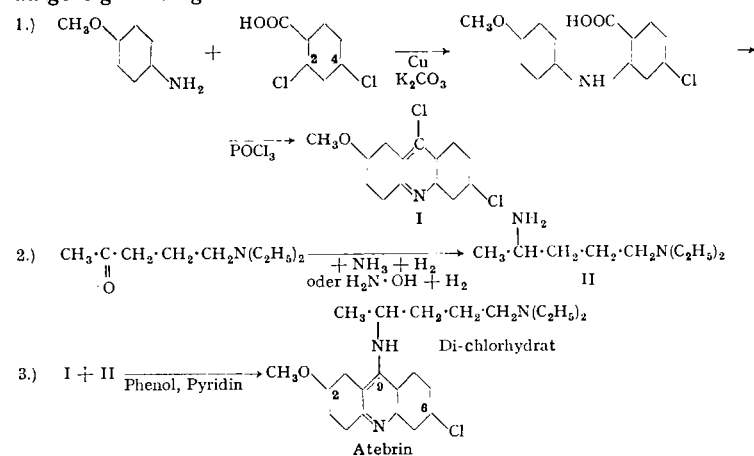
In seiner Acetylen-Chemie hat W. Reppe auf eine Anregung von *Schönhöfer* hin noch einen anderen, großtechnisch gangbaren Weg gezeigt, um zu dem 5-Diäthylamino-2-pentanol zu gelangen:



### III. Atebrin<sup>5)</sup>



Auch in der Acridin-Molekel erwies sich im Vogelttest derselbe basische Rest, wie im Plasmochin angewandt, als am günstigsten wirksam und die Verhältnisse bezüglich Länge und Aufbau der basischen Seitenkette sind hier ähnlich wie in der Chinolin-Reihe. Die Methoxy-Gruppe in 2-Stellung und vor allem die Substitution durch Chlor in 6-Stellung bringen eine wesentliche Steigerung der im aminoalkylierten 9-Aminoacridin an sich schon vorhandenen schwachen Antimalaria-Wirkung. Die Einführung des basischen Restes erfolgt hier nicht über die Amido-Gruppe des Acridins, die weitgehend indifferent ist, sondern mit der zuvor in die basische Seitenkette eingeführten Amino-Gruppe in 2-Stellung. Die Synthese geschieht auch hier entsprechend dem im DRP. 533072 aufgezeigten Wege.



p-Anisidin wird mit 2,4-Dichlorbenzoesäure wädrig bei Gegenwart von Kupferpulver und Kaliumcarbonat bei Kochtemperatur kondensiert und das

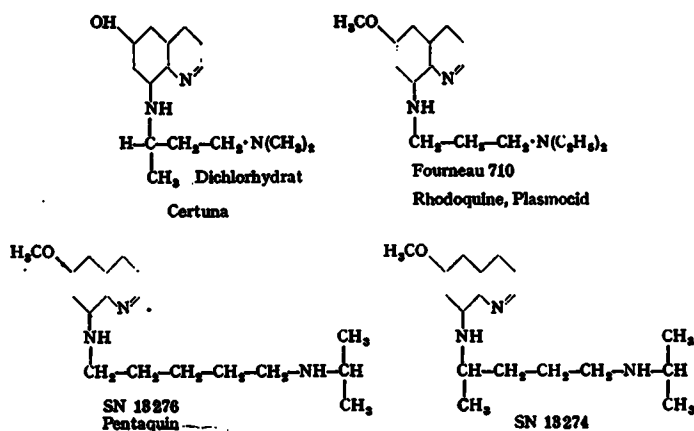
<sup>5)</sup> Bezeichnung in England „Mepacrine“, in USA „Atabrine“ und „Quinacrine“, in Frankreich „Quinacrine“.

obige Kondensationsprodukt als Kaliumsalz auskristallisiert. Das trockene Kaliumsalz wird in Chlorbenzol mit Phosphoroxychlorid bei Siedetemperatur unter Abdestillieren von Chlorbenzol in 2-Methoxy-6,9-dichloracridin (I) übergeführt und dieses ohne Isolieren in chlorbenzolischer Lösung mit II kondensiert. Die Herstellung des 5-Diäthylamino-2-aminopentans (II) erfolgt aus dem 5-Diäthylamino-2-pentanone der Plasmochin-Synthese entweder über das Oxim und nachfolgende Reduktion mit Natriumamalgam oder technisch zweckmäßiger durch ammoniakalische Reduktion mit Wasserstoff und Raney-Nickel bei 50 Atm. in Methanol bei 100°. Das Diamin wird durch Destillation gereinigt. Die Kondensation mit I erfolgt bei Gegenwart von Phenol und Pyridin in chlorbenzolischer Lösung bei 120°. Hierbei bildet sich intermediär die 9-Phenoxy-Verbindung. Chlorbenzol wird im Vakuum abdestilliert und durch Zugabe von Natronlauge und Wasser das Rohatebrin abgeschieden. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in verdünnter Essigsäure, Ausfällen als Chlorhydrat und Umkristallisieren aus Wasser.

Die Ausbeuten sind normal und Atebrin kann heute im großen als ein billig zu nennendes Arzneimittel ohne besondere Schwierigkeiten hergestellt werden. In USA wurden ebenfalls nach diesem Verfahren die großen, während des Krieges für die Prophylaxe der Truppe benötigten Mengen (von der *Winthrop Chem. Co., Merck & Comp. u. a.*) hergestellt (A. E. Sherndal). Insgesamt dürfte die Atebrin-Erzeugung gegen Ende des Krieges in Deutschland, USA und England ca. 500 t per Jahr betragen haben, davon in USA etwa die Hälfte.

#### IV. Neuere synthetische Malariamittel

##### 8-Aminochinolin-Derivate



Certuna ist ein Vertreter der Plasmochin-Reihe (Elberfeld), mit einer freien OH-Gruppe in 6-Stellung und einer verkürzten basischen Seitenkette. *Kikuth* konnte bei dieser Verbindung im Vogelexperiment („Geiselungsversuch“ *Kikuths*) einen schädigenden Einfluß auf die Geiselung, die sich vor der Befruchtung der Gameten abspielt, feststellen. Im übrigen ist Certuna ein Gametenmittel wie Plasmochin mit geringerer Toxizität, aber ohne die gute Rezidive vermindende Eigenschaft des letzteren zu besitzen. Es ist bisher nur in beschränktem Umfang zur Anwendung gelangt.

Obwohl die Anwendung von Plasmochin in den niedrigen, bereits wirksamen Dosen in der Praxis heute meist keinen Schwierigkeiten begegnet, hat doch die relative Giftigkeit (nach *Eichholtz* Methämoglobin-Bildung), die höhere Dosen nur mit Vorsicht anwenden läßt oder u. U. ausschließt, schon frühzeitig zu dem Versuch geführt, durch Abwandlung der basischen Seitenkette zu einem Präparat mit günstigerer therapeutischer Breite zu gelangen.

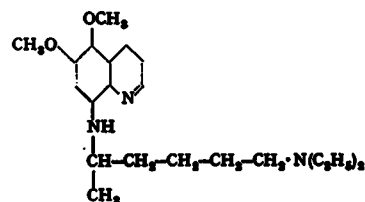
Fournau 710 stellt ein solches Präparat aus dem Pasteur-Institut (1931) dar. Es ist in Frankreich unter dem Namen Rhodoquine, in Rußland als Plasmocid eingeführt, hat aber praktisch keine Vorteile, da es wohl bezüglich der Methämoglobinbildung günstiger liegt, in höheren Dosen aber andere Nachteile zeigt.

Aus dem Ergebnis einer großen Forschungsarbeit, die während des Krieges mit Unterstützung der Regierung in USA gemeinsam von der Industrie, den Universitäten und dem Sanitätswesen durchgeführt worden ist, bei der etwa 15000 Verbindungen auf Malaria-Wirksamkeit untersucht worden sind<sup>7)</sup>, sind die beiden Mittel SN 13276 und SN 13274 in der Praxis bekannt geworden. Beide sind basisch substituierte 6-Methoxy-8-amino-chinolin-Derivate mit sekundärer aliphatischer Amino-Gruppe (*El-*

*derfeld et al.*). Das erstere ist unter dem Namen Pentaquin eingeführt worden, daß letztere soll bezüglich seiner Verträglichkeit am Menschen günstiger sein. Praktische Ergebnisse sind jedoch noch wenig bekannt. Beide Mittel sollen in Kombination mit Chinin bei der Behandlung von Rezidiven gute Ergebnisse bringen.

##### 5,6-Dimethoxy-chinolin-Derivate

Auf der Suche nach ungiftigeren Verbindungen in der Plasmochin-Reihe wurde in Elberfeld (1930) gefunden, daß die Einführung einer weiteren Methoxy-Gruppe in 5-Stellung des Chinolins im Tierversuch eine Steigerung der gametociden Wirkung mit sich brachte<sup>8)</sup>. Im 5-Methoxy-Plasmochin war auf diese Weise im *Roehlschen* Test die hohe Wirkungsbreite von 1:125 erzielt, desgleichen in 5,6-Dimethoxy-8-(5'-Diäthylamino-1'-methylbutylamino)-chinolin, das unter der Bezeichnung „Hapro-

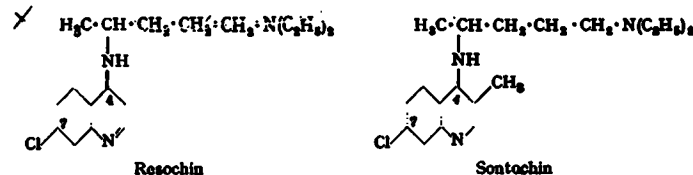


chin“ geprüft wurde. Die wenigen praktischen Versuche am Menschen ergaben aber keine besonderen Vorteile gegenüber Plasmochin.

In USA ist letzthin eine dem Haprochin analoge Verbindung SN 9972 (*Elderfeld et al.*), 5,6-Dimethoxy-8-(4'-isopropylamino-1'-methylbutylamino)-chinolin geprüft worden.

5,6-Dimethoxy-8-aminochinolin wurde hergestellt aus 1-Amino-2-nitro-4-methoxy-5-chlorbenzol, das nach *Straup* in 5-Chlor-6-methoxy-8-nitrochinolin übergeführt wurde. Dieses wurde mit Natriummethylat zu 5,6-Dimethoxy-8-nitrochinolin umgesetzt, dessen Nitrogruppe mit Eisen reduziert wurde<sup>9)</sup>. Die Aminoalkylierung erfolgte analog der Plasmochin-Herstellung mit 6-Diäthylamino-2-brom-hexanhydrobromid, das, wie das nächst niedere Homologe der Plasmochin-Synthese, über Acetessigester mit Diäthylaminopropylchlorid erhältlich ist.

##### 4-Aminochinolin-Derivate als Schizontenmittel



Die Suche nach einem Schizontenmittel hat auch in der Chinolin-Reihe schon frühzeitig eingesetzt und ist in Fortsetzung der Plasmochin-Arbeiten in Elberfeld hauptsächlich durch *Schönhöfer*, *Andersag* und *Pützer* aufgenommen worden (1929). Hierbei wurde später auch versucht, ein farbloses Schizontenmittel zu finden. Atebrin, als gefärbte Substanz, hat bekanntlich den Schönheitsfehler, daß sich bei der dauernden Einnahme während der Prophylaxe zuweilen eine Gelbfärbung der menschlichen Haut zeigt.

Die ersten Anzeichen für eine schizonticide Wirkung in der Chinolin-Reihe zeigten sich in einem mit Chlor in der 5-Stellung des Chinolins substituierten 8-(4'-Diäthylamino-1'-methylbutylamino)-chinolin (Prüfungspräp. „Merochin“, Elberfeld).

In der Reihe basisch substituierte 4-Aminochinolin-Derivate brachte 6-Methoxy-4-(4'-Diäthylamino-1'-methylbutylamino)-chinolin (Präp. *Schönhöfer* 924) im Vogelexperiment den ersten Hinweis auf Schizontenwirkung.

Im weiteren Verfolg dieser Arbeiten sind dann in der Chinolin-Reihe praktisch brauchbare Schizontenmittel in dem von *Schönhöfer* geleiteten chemischen Laboratorium in Elberfeld 1934 von *Andersag*, unter späterer Mitarbeit von *Breitner* und *Jung*, im Resochin und Sontochin gefunden worden<sup>9)</sup>. Eine wesentliche Voraussetzung zur erfolgreichen Bearbeitung der 4-Amino-Derivate des Chinolins auf breiter Basis war die durch Arbeiten von *Andersag* leichte Zugänglichkeit der 4-Chlorchinoline als

<sup>7)</sup> F. J. Wiselogle: Survey of Antimalarial Drugs 1941—1945.

<sup>8)</sup> DRP. 536447, *Schönhöfer* u. *Andersag*.

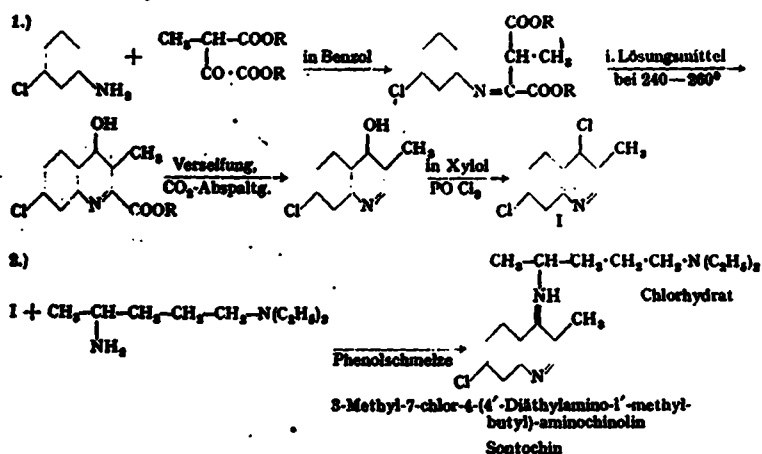
<sup>9)</sup> DRP. 531083, *Schönhöfer*.

<sup>9)</sup> DRP. 683692.

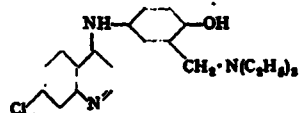
**Ausgangsmaterialien.** Resochin und Sontochin sind basisch substituierte 4-Amino-Derivate des Chinolins mit Chlor in 7-Stellung, deren gute Wirksamkeit als Schizontenmittel *Kikuth* später an seinem Reifkintest erkannte.

Beide Mittel sind farblos, färben die Haut nicht an und sind gut verträglich. Die gute und sichere Wirksamkeit als Schizontenmittel hat sich an der Menschenmalaria bestätigt. In der Prophylaxe sind die Präparate von ebensoguter Wirkung wie Atebrin, wenn auch, wie dieses, nicht mit kausaler Wirkung. Zu einer Einführung sind die Mittel während des Krieges nicht mehr gelangt. Bemerkenswert ist, daß die basische 4-Substitution im Chinolin-Kern, die auch bei den früheren Plasmochin-Arbeiten schon berührt worden war, zu einem Schizontenmittel, die 8-Substitution (Plasmochin) dagegen zu einem Gametenmittel geführt hat. Auch hier ist dieselbe basische Seitenkette wie im Plasmochin und Atebrin benutzt. In USA ist Resochin unter der Bezeichnung Chloroquin geprüft und als Aralein<sup>10)</sup> neuerdings eingeführt.

Die 4-substituierten Aminochinolin-Derivate sind nach *Andersag* zugänglich, ausgehend von m-Chloranilin, das im Falle Resochin und Sontochin mit Oxalylessigester bzw. Oxalylpropionsäureester zu den entsprechenden 4-Oxychinolin-Derivaten kondensiert wird. Im Falle der Kondensation mit Oxalylpropionsäureester bildet sich zu etwa  $\frac{1}{3}$  neben dem 7-Chlor- das isomere 5-Chlor-Derivat, das als in Alkohol leichter lösliches Chlorhydrat abgetrennt werden kann. Die Kondensation mit Oxalylessigester führt fast ausschließlich zu dem gewünschten 7-Chlor-Derivat. Die Decarboxylierung verläuft nach üblicher Verseifung durch trockenes Erhitzen fast quantitativ. Die Überführung in das 4-Chlor-Derivat erfolgt mit Phosphoroxychlorid und die Einführung der basischen Seitenkette, ebenso wie bei Atebrin, in der Phenolschmelze mit Hilfe von 5-Diäthylamino-2-aminopentan. Die Resochin-Base bildet mit  $\beta$ -Resoreylsäure ein stabiles Salz, das durch die Magensaftsäure leicht wieder gespalten wird.

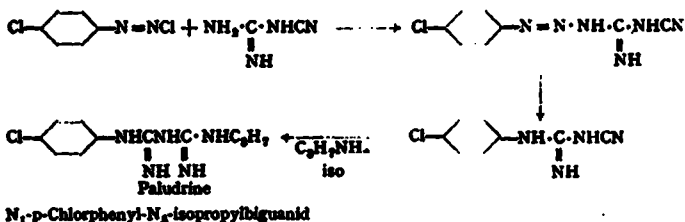


Aus den während des Krieges in USA durchgeführten Arbeiten auf dem Malaria-gebiet ist in der Praxis aus der Reihe der 4-Aminochinolone ein Vertreter bekannt geworden, der unter der Bezeichnung SN 10751: 4-(7'-Chlor-4'-chinoylamino)- $\alpha$ -diäthyl-Amino-o-kresol (*Burckhalter et al.*) geprüft worden ist. Seine



Antimalariawirkung ist im Hühnertest mit der 25-fachen Chininwirkung (Schizontenwirkung) ermittelt worden. Das Präparat ist neuerdings unter der Bezeichnung Camoquin in USA eingeführt worden (*Parke, Davis*).

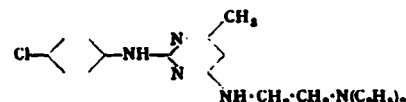
#### Paludrine



Ausgehend vom Pyrimidin und der Kenntnis, daß Pyrimidin-Derivate in der Sulfonamid-Reihe Antimalaria-Wirkung zeigten,

<sup>10)</sup> Winthrop Chem. Comp.

gelangten in interessanten Arbeiten über wirksame aminoalkylierte Pyrimidin-Derivate vom Typ:

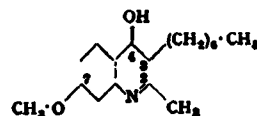


die englischen Forscher *F. H. S. Curd*, *F. L. Rose* und *D. G. Davey* zu einer chemisch prinzipiell neuen Klasse von Malariamitteln in Verbindungen vom Typ des Biguanids. Bei der Auffindung dieser neuen Körperklasse haben theoretische Überlegungen zwischen Tautomerie und Wirkung (siehe auch *Schönhöfers* Chinoid-Theorie) nach Angabe der Forscher eine gewisse Rolle gespielt. In der Prüfung der Präparate an der Hühnermalaria (*Plasmodium gallinaceum*) erwies sich das im Jahre 1945 bekanntgewordene Präparat „Paludrine“ der I.C.I. als Schizontenmittel mit einer ausgesprochenen Wirkung auf die exoerythrozytären Formen, die auch in der Praxis eine kausalprophylaktische Wirkung erwarten ließ. Das Mittel ist farblos und gut verträglich. Die Ergebnisse der Praxis haben die starke Wirksamkeit des Präparates als Schizontenmittel und die kausalprophylaktische Wirkung bei der Malaria Tropica bestätigt. Als Prophylaktikum gegeben, verhindert Paludrine bei der Tropica die Entstehung der Blutformen schon nach einmaliger Einnahme von 0,1 g. Bei der Malaria Tertiana ist diese Wirkung nur während der Dauer der Einnahme vorhanden, und hier ist ebenso wie mit Atebrin allein eine rückfallfreie Heilung nicht zu erzielen, da beide Mittel offenbar auf die für die Rückfälle verantwortlichen, in den Zellen sitzenden Spätformen nicht einwirken. Obwohl Paludrine keine gametocide Wirkung hat, ist es doch von indirektem Einfluß auf die Gameten. Es konnte festgestellt werden, daß in Mücken, die sich an Menschen infiziert haben, die unter Paludrine-Behandlung stehen, die Gameten sich nur bis zur Cyste weiterentwickeln, die Cysten schließlich absterben, so daß es nicht bis zur Sporozoitenbildung kommt. (*M. J. Mackerras* und *Q. N. Ercole*). Wieweit die im Tierexperiment bei dem Parasitenstamm der Hühnermalaria festgestellte Gewöhnung, die nach längerer Darreichung von Paludrine und bei vielen Passagen eintritt (*A. Bishop* und *B. Birkett*), in der Praxis eine Rolle spielt, bleibt abzuwarten. Jedenfalls ist diese Gruppe der Biguanid noch einer weiteren chemischen Variation zugänglich und hat einen neuen Weg zur Synthese von malariewirksamen Mitteln erschlossen.

Die Prüfung von Paludrine an der menschlichen Malaria erfolgte eingehend in einem großen Versuchs-Camp der australischen Armee in Cairns (Australien) unter Leitung von Brigadier *Fairley*. In diesen wohl einzigartigen Versuchen, für die etwa 1000 Freiwillige der Armee zur Verfügung standen, wurden die Menschen s.T. künstlich mit Sporozoiten infiziert und mit den verschiedenen zur Verfügung stehenden Malariamitteln behandelt und das Ergebnis durch Blutübertragung auf gesunde Menschen kontrolliert. Interessante Aufschlüsse über die Wirkung bekannter und neuerer Malariamittel wurden hier gewonnen.

Die Darstellung von Paludrine erfolgt auf einfachem Wege nach obigem Schema: Diazotiertes p-Chloranilin wird mit Diäthylamid zur Diazoamid-Verbindung gekuppelt. Abspaltung des Azostickstoffs erfolgt in stark saurem Medium bei Gegenwart von Aceton oder Glykolmonoäthyläther bei ca. 30°. Anlagerung von Isopropylamin erfolgt bei Gegenwart von Kupfersulfat in wässriger alkoholischer Lösung bei Siedehitze. Der Biguanid-Kupferkomplex wird mit Schwefelnatrium zerlegt und die Base isoliert.

#### Endochin



Die Suche nach einem kausal wirksamen Prophylaktikum mit direkter Wirkung auf die Sporozoiten-Infektion bzw. E-Stadien hat auch im Tierexperiment im Elberfelder Laboratorium 1940 in Derivaten des 4-Oxychinolins zu neuen Ergebnissen geführt. Das von *Salzer*, *Timmler* und *Andersag* hergestellte Präparat Endochin, ein 4-Oxychinoldin-Derivat obiger Formel, zeigt in dem von *Kikuth* und *Mudrow-Reichenow* bei dem an der Plasmodium-cathemerium-Infektion des Kanarienvogels durchgeführten Prophylaxeversuch eine ausgesprochene Wirkung als kausales Prophylaktikum. Im übrigen ist Endochin ein Gametenmittel mit großer Wirkungsbreite im Tierversuch. Bemerkenswert ist, daß es keine basische Seitenkette, sondern einen höheren Alkyl-Rest enthält. Das Maximum der Wirkung war im Vogel-experiment bei n-Hexyl und n-Heptyl erzielt worden, während

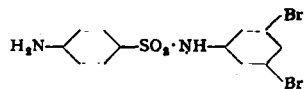
eine Verlängerung oder Verkürzung der Kette zu einem entschiedenen Wirkungsabfall führte. Die OH-Gruppe in 4-Stellung trägt außer Ersatz durch -SH keine Veränderung. Leider konnte jedoch am Menschen die im Tier-Experiment bei Endochin gefundene spezifische Wirkung nicht festgestellt werden (Sioli). Die negativen Ergebnisse, die mit diesem Mittel bei der Menschenmalaria sich gezeigt haben, stellen eine noch ungelöste Frage dar.

Jedenfalls ist aber durch diese Versuche mit Endochin, ebenso wie mit Paludrine, bewiesen, daß das Problem der kausalen Prophylaxe, mit dem auch das Problem der Recidive im Zusammenhang zu sein scheint, auf chemotherapeutischem Wege prinzipiell einer Lösung zugänglich ist.

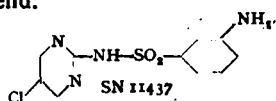
#### Sulfonamide als Malariamittel

In der Reihe der Sulfonamide und Sulfone, in der umfangreiche Prüfungen erfolgten, sind tierexperimentell verschiedene gegen Malariparasiten wirksame Vertreter festgestellt worden: Außer Sulfanilamid, das von geringer Wirkung ist, u. a. Sulfaguanidin und die gegen Bakterien hoch wirksamen heterocyclischen Derivate des Sulfanilamids wie Sulfapyridin, Sulfathiazol, Sulfapyrimidin und 4,6-dimethylpyrimidin, Sulfapyrazin (u. a. E. K. Marshall jr. et al.). Zu einer praktischen Anwendung in größerem Umfange ist bis heute jedoch keine der Sulfonamid-Verbindungen bei der menschlichen Malaria gelangt, da sie bisher die Wirksamkeit der vorhandenen Malariamittel nicht erreichen konnten. Im Tiertest scheinen die Parasiten der Vogel malaria im allgemeinen weniger auf Sulfonamide anzusprechen, besser die Parasiten der Enten- und Hühner malaria, sofern darauf geachtet wird, daß die nötige Blutkonzentration erreicht wird, und am besten die Parasiten der Affen malaria. Sulfanilamid als solches ist nur von geringer Wirkung gegen Menschen malaria. Sulfapyrimidin, sowie sein 4-Methyl- und 4,6-Dimethyl-Derivat, sind als Schizontenmittel bei Malaria Tropica wirksam, versagen aber bei Malaria Tertiana (N. H. Fairley).

In Elberfeld fand Kikuth (1938) im Roehlschen Test Sulfanilsäure-anilide, die in 3- und 5-Stellung des Anilidrestes Halogen-



oder Halogenalkyl-Gruppen tragen, insbesondere das von Behnisch hergestellte und als Bemural bezeichnete Sulfanilsäure-3,5-dibromanilid von etwa gleichstarker Wirkung wie Chinin<sup>11)</sup>. Im Tierexperiment (Vogel- und Enten malaria) erwies sich als sehr aktiv die in USA unter der Bezeichnung SN 11437 geprüfte Verbindung N<sup>1</sup>-(5-Chlor-2-pyrimidyl)-metanilamid<sup>12)</sup>. Für die Behandlung der menschlichen Malaria ist jedoch die Wirksamkeit nicht ausreichend.



Beide erwähnten Sulfonamid-Verbindungen zeigten im Vogelversuch (*Plasmodium cathemerium*) außerdem eine prophylaktische Wirkung.

Interessant ist, daß auch bei der Wirkung auf Malariparasiten ein antagonistischer Einfluß der p-Amidobenzoesäure auf Sulfonamide festgestellt worden ist (E. K. Marshall jr. et al.).

Über andere, malaria-aktiv gefundene Verbindungsklassen, wie z. B. die in USA untersuchten 1-Aryl-Derivate des 2-Amino-äthanol oder neuere Chinolin-Derivate, die basische Gruppierungen über den Kohlenstoff in 4-Stellung, analog dem Chinin, gebunden enthalten, sei hier nicht weiter berichtet, da die Wirkung dieser Verbindungen bei der Menschen malaria bisher ohne praktische Bedeutung geblieben ist.

#### V. Wirkungsmechanismus

Die Frage, ob eine direkte Einwirkung der Malariamittel auf den Parasiten oder ob eine indirekte Wirkung durch Aktivierung der vorhandenen körpereigenen Abwehrstoffe im Organismus vor sich geht, konnte nach den bisherigen experimentellen Ergebnissen noch nicht eindeutig entschieden werden. Roehl und Kikuth glauben aus den Beobachtungen bei ihren Tierexperimenten auf eine direkte Einwirkung, wenigstens im Anfangsstadium der

<sup>11)</sup> DRP. 734565.

<sup>12)</sup> Survey of Antimalarial Drugs 1941—1945 (Calco).

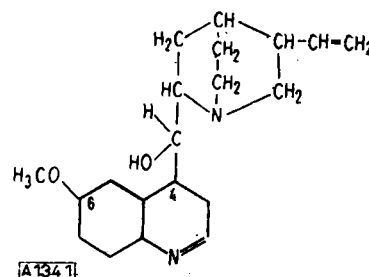
Krankheit, schließen zu können. Zu dem selben Schluß kommt neuerdings auch durch Versuche in vitro R. H. Black. Aus dem Erreichen einer gewissen Immunität bei dauernd mit dem selben Parasitenstamm wiederinfizierten Menschen kann geschlossen werden, daß der menschliche Körper auch über eigene Abwehrkräfte verfügt, die vielleicht erst in einem späteren Stadium der Krankheit erworben oder wirksam werden.

Von chemischer Seite gesehen ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß malarawirksame Stoffe in einen vom Parasiten benötigten Wachstumsfaktor, vermutlich ein Riboflavin-Enzymsystem, inhibierend eingreifen, was im Sinne des Chemikers gesprochen eine indirekte Einwirkung wäre, ähnlich wie bei den Sulfonamiden. Gewisse Beweiskraft hat diese Anschauung durch die Tatsache, daß malarawirksame Pyrimidin-Verbindungen und auch Atebrin das Wachstum von *Lactobacillus casei*, das wiederum in Abhängigkeit von einem Riboflavin-Enzym-System steht, hemmen. Exakte experimentelle Beweise konnten jedoch in dieser Richtung noch nicht gebracht werden (M. Oesterlin, ferner F. H. S. Curd und F. L. Rose). — Bei in vitro-Versuchen, bei denen die Sauerstoff-Aufnahme von Malariparasiten (*Plasmodium knowlesi* von Affen) gemessen wurde, zeigten die untersuchten Malariamittel Chinin, Plasmochin und Atebrin in bestimmten Konzentrationen ihren Einfluß auf die Parasiten in einer deutlichen Herabsetzung des Sauerstoff-Verbrauches, bei Atebrin entsprechend seiner therapeutischen Stärke 5–10mal stärker als bei Chinin (J. D. Fulton und R. Christophers).

Über Zusammenhänge zwischen Konstitution und Antimalaria-Wirkung konnte Schönhöfer nachträglich zeigen, daß in der Chinolin-Reihe solche basisch substituierte Amino-Derivate wirksam sind, die zur Bildung einer o- oder p-Chinoid-Bindung befähigt sind (8-, 6- und 4-Stellung) und er wies darauf hin, daß die in der Acridin-Molekel wirksame 9-Stellung einer tautomeren Formulierung fähig ist.

Zur Untersuchung der Ausscheidungsverhältnisse bei Plasmochin wurde eine Farbreaktion mit Chloranil und Michlers Keton aufgezeigt (Schulemann, Schönhöfer, Wingler resp. Andersag), die einen Nachweis von Plasmochin in großer Verdünnung noch zuläßt, während bei Atebrin der Weg im Körper und in den Ausscheidungen mit Hilfe der Fluoreszenz verfolgt werden kann (Hecht). Ebenso lassen sich Resochin und Sontochin durch Fluoreszenz verfolgen.

#### VI. Chinin



Die Versuche zur synthetischen Chinin-Herstellung oder eines ähnlich wirksamen Stoffes haben den Chemiker seit langem beschäftigt (Perkin, Knorr). Die Priorität für die Isolierung des Alkaloids aus der Rinde gebührt, wie nach objektiver Prüfung der Literatur durch Anft bekannt ist, W. Runge, der 1819 seine Ergebnisse in der kaum zugänglichen Zeitschrift „Isis“ veröffentlicht hat, während Caventou und Pelletier, die fast immer in der Literatur als die Entdecker des Chinins genannt sind, in ihrer Veröffentlichung ein Jahr später liegen. Die völlige Konstitutions-Aufklärung gelang 1907 durch Rabe auf Grund eines Hinweises, den H. Hörlein aus seinen Arbeiten auf dem Morphin-Gebiet geben konnte und der zur Aufklärung des Brückengliedes führte. Schon damals kam Hörlein in Berührung mit dem chemischen Problem eines Malariamittels, und die Forschung auf dem Malaria-Gebiet in den späterhin unter seiner Gesamtleitung stehenden Forschungslaboratorien in Elberfeld verdankt ihm in chemischer und medizinischer Hinsicht eine außerordentlich starke Förderung.

Die volle Synthese ist erst 1944 Woodward, Doering und Mitarbeitern in USA gelungen, während die Synthese durch Rabe 1931 zu Dihydrochinin geführt hatte. Der Weg von

**Woodwards** Synthese führt über viele Zwischenstufen, Trennung von zum Teil optischen Isomeren zum Chinotoxin, dessen Überführung in Chinin durch *Rabe* schon erfolgt war. Für technische Zwecke ist diese interessante Synthese jedoch nicht geeignet und wird auch keinen Anspruch in dieser Hinsicht erheben.

Auch heute noch ist Chinin neben den synthetischen Malaria-mitteln für viele Ärzte ein erwünschtes Heilmittel zur Behandlung der Krankheit. Mit Plasmochin kombiniert (Chinoplasmin) wird vor allem die Rückfallrate stark verringert (auf 10% und weniger) und die Behandlungsdauer abgekürzt. Bei der Behandlung der Rezidive hat die kombinierte Chinin-Plasmochin-Behandlung, über einen längeren Zeitraum gegeben, bisher die besten Ergebnisse gebracht. Die Welt-Chinin-Erzeugung (90% auf Java) mag vor dem Kriege schätzungsweise 700 t pro Jahr betragen haben. Rechnet man diese Erzeugung um auf die Dosen, die zur Behandlung eines Malariafalles benötigt werden (20–30 g), so ergibt sich, daß bei dieser Erzeugung nur 25–35 Millionen Fälle pro Jahr eine volle Behandlung hätten erfahren können, ohne Berücksichtigung der großen Mengen, die von der Prophylaxe benötigt werden. Die Welt-Atebrin-Erzeugung von ca. 500 t am Ende des Krieges hätte schon ausgereicht, um rund 300 Millionen Fällen eine volle Behandlung zu geben, wiederum ohne Berücksichtigung der Prophylaxe. Nach Ermittlungen der Hygiene-Kommission des Völkerbundes, die 1932 über den Weltchinin-Bedarf vorgenommen wurden, sollen von den geschätzten 600–700 Millionen Malarialeidenden der Welt damals nur 70 Millionen einer regulären Behandlung zugänglich gewesen sein. Diese Zahlen zeigen die Bedeutung, die einer synthetischen und vor allem auch billigen Erzeugung von Malaria-mitteln künftig noch zukommt. Es wäre nicht schwierig, die synthetische Erzeugung in der Welt in kurzer Zeit so zu steigern, daß die Malariakranken in ausreichendem Maße mit Malaria-mitteln versorgt werden könnten, zumal wenn diese Mittel mit Regierungshilfe zur Verteilung gelangen. Im Gegensatz dazu ist der Anbau der Cinchona (Anbaufläche nach *W. Dethloff* auf Java und Brit.-Indien zusammen ca. 350 qkm) eine sehr mühsame und langwierige Aufgabe, und eine Steigerung der Chininerzeugung ist – auch abgesehen von den in der Vergangenheit teils aus preispolitischen Gründen von Seiten des Chinintrustes betriebenen Anbaurestriktionen – in der Zukunft in größerem Umfang wohl nicht zu erwarten. Das Problem der ausreichenden und billigen Versorgung mit Malariaheilmitteln erscheint also auch in Friedenszeiten wirtschaftlich und technisch gesehen nur auf synthetischem Wege lösbar.

In der Bekämpfung der Malaria-mücke, die Hand in Hand mit der medikamentösen Sanierung geht, sind durch die Anwendung von Dichlordiphenyl-trichloräthan (Gesarol-Wirksubstanz, DDT) als Kontaktgift bedeutende Fortschritte erzielt worden. Während in der direkten Mückenbekämpfung in Behausungen – offenbar infolge des ungleichen Verhaltens der Anophelesarten – die praktisch erzielten Resultate zum Teil örtlich verschieden sind (*R. C. Muirhead, Thompson*), hat die Anwendung als Kontaktgift bei der Larvenbekämpfung allgemein zu aussichtsreichen Ergebnissen geführt. Hier ist DDT den bisher verwendeten Fraßgiften und sonstigen Bekämpfungsmitteln (Schweinfurter Grün, Öl, Phenothiazin, Dinitro-o-kresol) in der Stärke und Dauer der Wirksamkeit, weitgehender Unschädlichkeit anderen Wassertieren gegenüber und der einfachen Anwendung wegen (als Staub oder in Öl aufgespritzt) entschieden überlegen. Die larventötende Wirkung ist in der Hauptsache eine Kontaktwirkung bei gleichzeitiger Aufnahme als Fraßgift (*R. Wißmann und R. Zinknagel*). Allgemein liegt in der Bekämpfung der Malaria-mücke für die hochwirksamen neuen Insekticide ein ausgedehntes Anwendungsgebiet vor.

#### Rückblick

Die letzten 25 Jahre haben in der Malariaforschung auf chemischer und medizinischer Seite bedeutende Fortschritte gebracht. Das Problem einer erfolgreichen Bekämpfung der Malaria kann nicht nur allein von chemotherapeutischer Seite aus gesehen werden, es ist gleichzeitig auch sehr stark von wirtschaftlichen Faktoren abhängig. Die chemische Seite des Problems darf heute, wenn auch noch nicht als abgeschlossen, so doch schon als weitgehend gelöst betrachtet werden. Es darf auch in Zukunft

nicht erwartet werden, daß ein synthetisches Malaria-mittel universell auf alle Arten und Stadien der Malaria-parasiten gleich wirksam sein wird. Man wird vielmehr in der Therapie mindestens zwischen Mitteln unterscheiden, die rein prophylaktisch wirksam sind und solchen, die die Krankheit heilen können. Die in der Frage der kausalen Prophylaxe und der Verhütung der Rezidive neuerdings gewonnenen medizinischen Kenntnisse geben berechnete Hoffnung, daß auch hier von Seiten des Chemikers noch weitere Fortschritte erzielt werden können.

#### Literatur

- H. Andersag*: Neue Antimalariamittel aus der Gruppe halogensubstituierter Chinolinverbindungen, „Fiat-Review of German Science 1939 bis 1946“, Chemotherapeutics - F. Schönhöfer.
- B. Anfi*: Über die Priorität der Entdeckung des Chinin, Pharmazeutische Industrie Nr. 24 [1940].
- R. H. Black*: The effect of Antimalarial Drugs on *Plasmodium falciparum* (New Guinea Strain) developing in vitro, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 40, 163 [1946].
- Barber, Komp u. Newman*: „The effect of small doses of Plasmochin on the viability of gametocytes of malaria as measured by mosquito infection experiments“, Publ. Health Rep. 44, 1409 [1929].
- Ann Bishop*: „Chemo-Therapy and Avian Malaria“, J. Parasitology 34, 1 [1942]; — u. *Betty Birkett*: „Required resistance to Paludrine in plasmodium gallinaceum“, Nature (London) 159, 884 [1947].
- J. H. Burckhalter et al.*: „Aminoalkylphenols as Antimalarials. II. The Synthesis of Camoquin“, J. Amer. Chem. Soc. 70, 1363 [1948].
- F. H. S. Curd u. F. L. Rose*: „The discovery of Paludrine“, Chem. and Ind. 1946, 75.
- Curd, Rose u. D. G. Davey*: „Studies on Synthetic Antimalarial Drugs II. General Chemical Considerations“, Ann. Trop. Med. Parasitol. 39, 157 [1945].
- H. Dale*: „Chemistry and Medicinal Treatment“, Third Dalton Lecture, Royal Inst. of Chem. of Great Britain u. Ireland 1948.
- W. Dethloff*: „Chinin“, Verlag Chemie GmbH, Berlin (1944).
- F. Eichholz*, Klin. Wschr. 14, 716 [1935].
- Elderfield et al.*, Columbia Univ.: „Alkylaminoalkyl-Derivatives of 8-Aminoquinoline“, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1524 [1946].
- N. H. Fairley et al.*: „Research on Paludrine in malaria“, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 40, 105 [1946].
- N. H. Fairley*: „Chemotherapeutic Suppression and Prophylaxis in Malaria“, ebenda 38, 311 [1945]; „Sidelights on malaria in men obtained by sub-inoculation experiments“, ebenda 40, 621 [1947].
- J. D. Fulton u. S. R. Christophers*: „The inhibitive effect of drugs upon oxygen uptake by Trypanosomes (Trypanosoma rhodesiense) and malaria parasites (Plasmodium knowlesi)“, Ann. trop. Med. Parasit. 32, 77 [1938].
- H. Hörlein*: „Über die chemischen Grundlagen und die Entwicklung des Plasmochin“, Archiv Schiffs- u. Tropen-Hyg. 30, 305 [1926].
- S. P. James*: „Discussion: Synthetic antimalarial remedies and Quinine“, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 26 [1932/33].
- Jerace u. Giovannola*: „Die sterilisierende Wirkung des Plasmochin auf die Gameten der Malaria-parasiten und seine Bedeutung für die Prophylaxe“, Riv. Malariologia 12, Nr. 3 [1933].
- W. Kikuth*: „Über die chemo-therapeutische Wirkung des Atebrin“, Dtsch. med. Wschr. 14, 530 [1932]; „Die Chemotherapie der Malaria auf Grund neuer parasitologischer Erkenntnisse“ („Certuna“), Münch. med. Wschr. 10, 362 [1939].
- W. Kikuth u. W. Menk*: „Chemotherapie der wichtigsten Tropenkrankheiten“, 1. Teil; — u. *Lilly Mudrow-Reichenow*: „Über kausal-prophylaktisch bei Vogelmalaria wirksame Substanzen“, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. 127, 1/2, Heft [1947].
- M. J. Mackerras u. Q. N. Ercole*: „Observation on the Action of Paludrine on Malarial Parasites“, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 41, 365 [1948].
- E. K. Marshall jr., J. T. Litchfield jr. u. H. J. White*: „Sulfonamide Therapy of Malaria in Ducks“, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 75, 89 [1942].
- H. Mauss u. F. Mletzsch*: „Atebrin, ein neues Heilmittel gegen Malaria“, Klin. Wschr. 12, 1276 [1933].
- F. Mletzsch u. H. Mauss*: „Gegen Malaria wirksame Acridinverbindungen“, diese Ztschr. 47, 633 [1934].
- P. Mühlens*: „Die Behandlung der natürlichen menschlichen Malaria-infektion mit Plasmochin“, Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 30, 325 [1926]; „Die synthetischen Malaria-mittel Plasmochin und Atebrin“, Dtsch. med. Wschr. 58, 537 [1932].
- M. Oesterlin*: „Chemotherapie, Fluorescenz und Krebs“, Klin. Wschr. 15, 1719 [1936].
- H. M. Peter*: „Über die Wirkung des Atebrin gegen natürliche Malaria“, Dtsch. med. Wschr. 58, 533 [1932].
- E. Reichenow u. Lilly Mudrow*: „Der Entwicklungsgang von Plasmodium praecox im Vogelkörper“, Dtsch. Tropenmed. Z. 47, 289 [1943].
- W. Roehl*: „Die Wirkung des Plasmochin auf die Vogelmalaria“, Berh. z. Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 30, 3 [1926]; „Malaria-Therapie mit Plasmochin in Spanien“, Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 31, 1 [1927].
- W. Salzer, H. Timmler u. H. Andersag*: „Über einen neuen gegen Vogelmalaria wirksamen Verbindungstypus“, Fiat-Review of German Science 1939–1946, Chemotherapeutics - F. Schönhöfer.
- F. Schönhöfer*: „Über die Bedeutung der chinolinen Bindung in Chinolin-Verbindungen für die Malaria-wirkung“, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 274, 1 [1942].
- W. Schülemann*: „Zur Pathologie der Malaria“, Dtsch. med. Wschr. 66, 253 [1940]; —, *F. Schönhöfer u. A. Wingler*: „Synthese des Plasmochin“, Klin. Wschr. 11, 381 [1932].
- Schülemann, Schönhöfer u. Wingler*: „Beiträge zum chemischen Nachweis von Plasmochin“, Hamburger Universität-Festschrift Nocht, 507 [1927].
- A. E. Sherndal*: „Chemistry and development of Atabrine and Plasmochin“, Chem. Engng. News, Amer. Chem. Soc. 31, 1154 [1943].
- H. E. Shortt; P. C. C. Garnham*: „Pre-erythrocytic Stage in Mammalian Malaria Parasites“, Nature (London) 161, 121 [1948]; —, *G. Covell u. P. G. Shute*: „The Pre-Erythrocytic Stage of Human Malaria, Plasmodium Vivax“, Brit. Med. J. 1948, 547.
- F. Stoll*: „Prüfung des Plasmochin bei der Impfmalaria der Paralytiker“, Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 30, 319 [1926]; „Über die Wirkung des Atebrin bei der Impfmalaria der Paralytiker“, Dtsch. med. Wschr. 58, 531 [1932].
- Thomson, R. C. Muirhead*: „Recent knowledge about malaria vectors in West Africa and their control“, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 40, 511 [1947].
- A. Wingler*: „Über Farbstoffe und Methylenblau in medizinisch-chemischer Forschung“, Medizin u. Chemie, Abhandlung aus den Bayer-Forschungsinstituten Elberfeld 2, [1934].
- F. Y. Wiselogle*: „Survey of Anti-Malarial Drugs“, J. W. Edwards, Ann. Arbor, Mich. USA [1946].
- R. S. Woodward u. W. E. Doering*: „The Total Synthesis of Quinine“, J. Amer. Chem. Soc. 67, 860 [1945].

Eingeg. am 5. Juli 1948. [A 134].