

Entwicklungsarbeiten auf dem Arsen-Gebiet

Von Dr. W. HERRMANN und Dr. H. HILMER

Aus den Farbwerken Hoechst A.G., Frankfurt/M.-Höchst

Entwicklung und Wirkung der wesentlichen Heilmittel aus den Gruppen der Arsensäuren, heterocyclischen Arsenverbindungen, Arsenobenzole und Arsenoxyde werden zusammengefaßt. Offensichtlich müssen die Substanzen zunächst auf dem Krankheitserreger fixiert werden, um wirken zu können. Welche Reaktionen dann im einzelnen ablaufen, ist noch nicht völlig geklärt. Es erscheint gesichert, daß die Sulfhydryl-Gruppen der Zellproteine die Arsenoceptoren darstellen. Die Funktion der gleichfalls für die Wirkung entscheidenden Substituenten (Seitenketten) ist noch nicht zu übersehen, und man ist bei der Entwicklung neuer Präparate daher noch immer weitgehend auf Empirie angewiesen.

Benda hat 1934 unter dem Titel „Chemotherapeutische Arsenverbindungen“¹⁾ die Entwicklung von Salvarsan (W.Z. Farbwerke Hoechst) seit der Aufklärung der Konstitution des Atoxyl durch Ehrlich und Berthelm aufgezeichnet. Er betont, daß Salvarsan und seine Derivate symmetrische Arsenobenzole mit o-Aminophenol-Struktur sind, die sich ausschließlich von der 3-Nitro-4-oxyphenyl-arsensäure²⁾ ableiten.

Solu-Salvarsan (W.Z.)³⁾ — eine Weiterentwicklung von Salvarsan — besteht dagegen aus zwei Komponenten. Es ist also unsymmetrisch aufgebaut und enthält neben der Komponente mit der o-Amino-phenol-Gruppierung als besonderes Charakteristikum in der anderen Komponente einen sauren Rest.

Dieser Unterschied in der Konstitution erbrachte einen wesentlichen technischen Fortschritt in der Anwendung des Präparates gegenüber dem Neosalvarsan (W.Z.). Solu-Salvarsan bildet eine haltbare wäßrig-neutrale Lösung, die sich auch intramuskulär anwenden läßt.

Der chemotherapeutische Index von Solu-Salvarsan entspricht dem von Neosalvarsan, aber in seiner Avidität ist es letzterem überlegen.

Schnitzer⁴⁾ hat in seinen Untersuchungen über die Avidität folgende Indices ermittelt:

Salvarsan	$\frac{1}{80}$	Arsenophenylglycin ..	$\frac{1}{3}$
Neosalvarsan	$\frac{1}{100}$	Solu-Salvarsan	$\frac{1}{4} - \frac{1}{10}$
Myo-Salvarsan	$\frac{1}{20}$		

Es war naheliegend, die Untersuchungen in dieser Richtung fortzusetzen und Solu-Salvarsan-feste Stämme bei der Auswertung neuer Präparate heranzuziehen, in der Annahme, daß sich nach diesem Ausleseprinzip vielleicht Präparate finden lassen, in denen beide Eigenschaften, nämlich ein guter chemotherapeutischer Index und eine hohe Avidität, vereinigt sind und daß diese möglicherweise auch klinisch zur Geltung kommen.

Diese Zusammenfassung ist nach vorwiegend chemischen Gesichtspunkten eingeteilt. Aus der großen Zahl von etwa 5000 neuen Arsen-haltigen Verbindungen, die seit Errichtung des Salvarsan-Laboratoriums der Farbwerke Hoechst im Jahre 1922, von zahlreichen Chemikern in systematischer Forschung hergestellt worden sind, sollen nur die erwähnt werden, die entweder als Arzneimittel Bedeutung bekamen oder im chemotherapeutischen Sinne interessierten. Die biologischen Angaben sind, wenn nicht anders angegeben, das Ergebnis umfangreicher tierexperimenteller Untersuchungen des Chemotherapeutischen Laboratoriums der Farbwerke Hoechst.

¹⁾ Med. u. Chem. 2, 48 [1934].

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 3445, 3449 [1911]; DRP. 224953.

³⁾ DRP. 554951; 560218; 578312; 589187.

⁴⁾ Med. u. Chem. 2, 253 [1934].

Arsensäuren

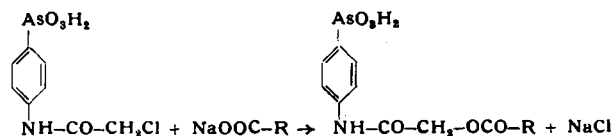
Da die Arsensäuren nicht nur als Ausgangsprodukte für Arsenobenzole wichtig sind, sondern sich auch in der Therapie der Lues und Trypanosomen-Infektion gut bewährt haben, wurden sie experimentell und klinisch auf breiter Basis ausgewertet.

Von den Acylverbindungen der Arsanilsäure hat das p-Glykolylamino-phenylarsensaure-natrium⁵⁾ (Hoechst 4002) Bedeutung erlangt. Es ist ein wenig giftiges Präparat und hat nach experimentellen Ergebnissen von Giemsa⁶⁾ eine gute Wirkung auf verschiedene Trypanosomenarten, ferner bei Lues und Framboesie. Im Handel ist es unter dem Warenzeichen „Allegan“ (W. Z.) bekannt und wird gegen Strongyliden (Palisadenwürmer), namentlich bei Pferden verordnet.

Schon 1939 war bekannt (Versuche von R. Fussgänger⁷⁾), daß sich Wismutsalze bestimmter Arsensäuren wegen ihrer geringen Giftigkeit und Verträglichkeit ausgezeichnet zur peroralen Anwendung in der Therapie der Lues und Framboesie eignen. Darüber hinaus wurde alsbald auch ihr guter Heilwert bei Amoebiasis erkannt⁸⁾.

Das basische Wismutsalz der p-Glykolyl-aminophenyl-arsensäure⁹⁾ (Hoechst 9659a) konnte unter dem Namen „Viasept“ (W.Z.) bei Amoebiasis für die Tropenpraxis zur Verfügung gestellt werden.

Die Chloracetyl-arsanilsäure gibt mit Salzen von Carbon-säuren Ester⁸⁾ nach der Gleichung:



von denen besonders der Crotonsäureester (Hoechst 4315) gut verträglich ist.

Ferner reagiert die p-Chloracetyl-arsanilsäure mit organischen Basen. Das Umsetzungsprodukt mit Pyrrolidin, die Pyrrolidin-acetyl-amino-benzolarsonsäure⁹⁾ wirkt bei Recurrensinfektionen (Rückfallfieber).

Unter den weiteren Abkömmlingen der Arsanilsäure fällt Dextrarsin (W.Z.), das Natriumsalz der Phenylglycin-methylglukamid-p-arsensäure¹⁰⁾ (Hoechst 8299) durch seine gute Verträglichkeit auf. Es ist frei von neurotoxischen Nebenwirkungen und infolge des Zuckerrestes leicht wasserlöslich. Das Natriumsalz der N-4-[N'-Methylsuccin-

⁵⁾ DRP. 510451; 513210; 515207; 528584.

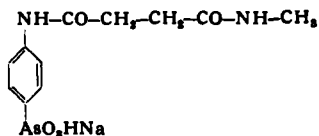
⁶⁾ Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 33 [1929].

⁷⁾ O. Wagner, Z. Tropenmed. Parasitol 3, 57 [1951].

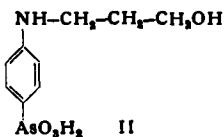
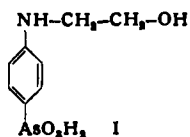
⁸⁾ DRP. 518516; O. Wagner, Tropenmed. Parasitol 3, 58 [1951]; A. Hauer, Dtsch. Trop. med. Z. 47, 153 [1943].

⁹⁾ DRP. 524804. ¹⁰⁾ DRP. 853167. ¹¹⁾ DRP. 754544.

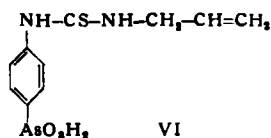
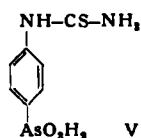
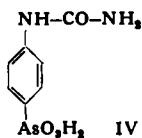
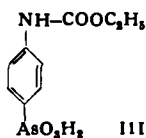
diamido]-p-phenyl-arsonsäure wird unter dem Namen „Neocryl“ in Amerika gegen Trypanosomeninfektion angewandt.



Schließlich seien noch erwähnt: Das Etharsol (W. Z.) (I) und das Proparsol (II) von *Hamilton* u. a.



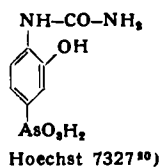
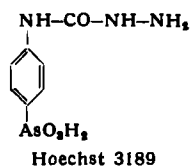
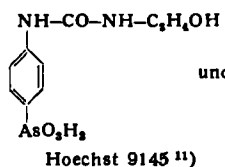
und ferner die Carbamido- bzw. Thiocarbamido-Verbindungen:



Die p-Carbamido-phenylarsonsäure (IV) war schon *Ehrlich* bekannt, wurde aber wegen ihrer schwachen trypanociden Eigenschaften und der Wirkungslosigkeit bei Lues nicht weiter geprüft. Als *Leake* und Mitarbeiter 1921 die starke amoebicide Wirksamkeit bei peroraler Anwendung feststellten, kam das Präparat unter der Bezeichnung „Carbasone“ (W. Z.) und „Asuran“ (W. Z.) als Na-salz in den Handel.

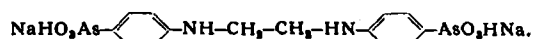
Bei den entsprechenden Thio-Verbindungen sinkt mit der Giftigkeit auch die amoebicide Wirkung.

Eine ausgezeichnete Amoebenruhrwirksamkeit zeigten ferner die Präparate⁷⁾:



die sich durch Verschmelzen der entsprechenden Carbaminsäureester mit Basen darstellen lassen. Auch das Wismut-salz des Präparates 9145 ist klinisch geprüft worden.

Ein weiteres Derivat der Arsanilsäure mit amoebicider Wirksamkeit ist das Natriumsalz des Bis-(p-arsono-phenyl-amino)-1-2-äthan, das die Fa. Rhône Poulenc, Paris, unter der Bezeichnung „Bémarsal“ (W. Z.) in den Handel bringt und das folgende Konstitution hat:



Unter den Oxybenzol-arsonsäuren hat nur die o-Dioxybenzolarsonsäure (Hoechst 5028) wegen ihrer beachtlichen trypanociden Wirkung chemotherapeutisches Interesse. Sie war zwar schon nach einem Verfahren von *Bauer*¹²⁾ zugänglich, konnte aber erst nach dem Hoechster Verfahren¹³⁾ durch Verseifung von Brenzcatechinkohlensäuredialkylamid-arsonsäuren im technischen Maßstab gewonnen

werden. Die Wismut-Verbindung¹⁴⁾ der Brenzcatechin-arsonsäure wirkt bei Syphilis, die Kupfer-Verbindung bei Abortus Bang.

Die Thymol-arsonsäure beeinflusst nach *Gins* pathogene Mundspirillen, die mit eine Ursache der Parodontose sein sollen.

Amino-oxyphenyl-arsonsäuren

Die wichtigste Gruppe der fünfwertigen organischen Arsen-Verbindungen stellen die Aminooxyphenylarsonsäuren dar. Lange vor der Entdeckung von Salvarsan gelangte *Ehrlich*¹⁵⁾, wie er selbst berichtet, zu der Auffassung, daß Verbindungen mit der o-Aminophenol-Gruppierung ein „eutherapeutisches Maximum“ darstellen. Die Richtigkeit dieser Erkenntnis konnte durch das Bemühen zahlreicher Chemiker im Laufe der vergangenen 40 Jahre, ein chemotherapeutisch wirksames und besser verträgliches Präparat als Salvarsan herzustellen, nur bestätigt werden.

Die möglichen 10 Isomeren der Aminooxyphenylarsonsäure wurden teils im *Ehrlich*schen Institut, teils in Hoechst und teils von *Fourneau* im *Institut Pasteur* hergestellt. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Wirkung der Isomeren und ihrer Acetylierungsprodukte bei der Nagana-infektion der Maus¹⁶⁾.

Stellung		Aminosäure		Na-salz III I/II	Acetylamin		Na-salz VI IV/V
OH	NH ₂	I Dos. tol. mg/20 g	II Dos. curat. mg/20 g		IV Dos. tol. mg/20 g	V Dos. curat. mg/20 g	
2	3	4	4	1	5	5	1
2	4	15	2	7,5	20	1	20
2	5	8	5	1,5			
2	6	18,2	18,2	1			
3	2	7,15	3	2,2			
3	4	30,3	15	2	30	60	2
3	5	55,7	20	2,8			
4	2	30	28,6	1			
4	3	35,7	7,15	5	33	66	2*)
5	2	20	10	2			

Tabelle 1
Wirkung der Aminooxyphenyl-arsonsäuren

*) Peroral bei Kaninchensyphilis wirksam.

Die 3-Acetylamin-4-oxyphenyl-arsonsäure wurde vielfach in der Therapie angewandt. Einige Salze dieser Säure sind in Form einer gebrauchsfertigen Lösung zu Injektionszwecken im Handel, Solvarsin¹⁷⁾, (W. Z.) (Amino-äthanol-salz), Acetylarsan (W. Z.) (Diäthylaminsalz), Arsamintol (W. Z.).

Das wirksame Agens gegen Trichomonaden in Devegan (W. Z.) ist die 3-Acetylamin-4-oxyphenyl-arsonsäure (Spirocid (W. Z.)), auch die Formaldehyd-bisulfit-Verbindung wird als „Aldarson“ bei dieser Infektion verwendet.

Die Einführung des Dioxypropyl-Restes in die Amino-Gruppe bewirkt eine starke Entgiftung und beträchtliche Erhöhung der Wasserlöslichkeit. Die 3-Di-(β-γ-dioxypropyl)-amino-4-oxyphenyl-arsonsäure hat sich als wertvolle Komponente bei der Herstellung unsymmetrischer Arsenobenzole bewährt.

In naher Beziehung zu Spirocid steht die 3-Acetylamin-4-oxy-5-aminophenyl-arsonsäure. Wenn man sie mit 3-Oxy-propylenoxyd umsetzt, erhält man gleichfalls eine ungiftige und leicht wasserlösliche Verbindung, die sich vorzüglich zur Darstellung wirksamer Arsenobenzole eignet.

¹⁴⁾ DRP. 557 726.

¹⁵⁾ P. Ehrlich u. S. Hata: Die exper. Chemotherapie der Spirillosen, Berlin [1910] S. 123.

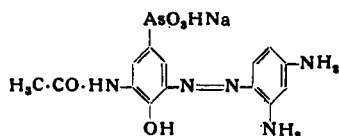
¹⁶⁾ Fourneau, Ann. Inst. Pasteur 37, 551 [1923]; 40, 933 [1926].

¹⁷⁾ DRP. 527 715.

¹¹⁾ DRP. 699 772. ¹²⁾ DRP. 271 892.

¹³⁾ DRP. 555 004; 556 458; 559 733.

Der Azofarbstoff aus 5-Aminospirocid und m-Phenylen-diamin (Hoechst 9761) zeigt eine beachtliche Heilwirkung bei Wolhynienfieber.

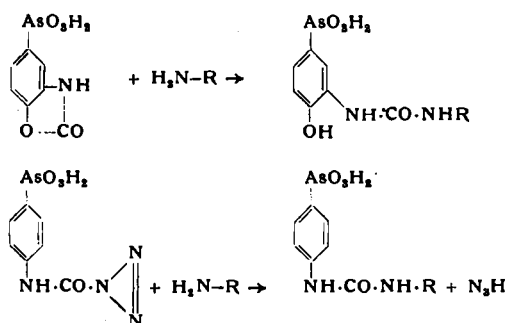


Die 3-Isobutyrylamino-4-oxyphenyl-arsonsäure¹⁸⁾ hat bei Recurrens einen höheren therapeutischen Index als Spirocid (*Burschkies, Rothermund*).

Die 3-Amino-4-oxy-5-methoxyphenyl-arsonsäure¹⁹⁾ (Hoechst 4876) steht Spirocid ebenfalls nahe. Diese Säure fällt insofern aus der Reihe der Arsonsäuren heraus, als sie sich durch einen besonders günstigen chemotherapeutischen Index auszeichnet und für die perorale Behandlung der Lues geeignet erschien. Der chemotherapeutische Index bei Kaninchensyphilis ist besser als $1/_{20}$ und bei Framboesie (syphilisartige Tropenkrankheit) besser als $1/_{50}$. Die chemotherapeutischen Indices bei diesen beiden Infektionen kommen denjenigen der Arsenobenzole sehr nahe. Im Vergleich zu Spirocid ist das Präparat 4876 bei Syphilis 8 mal, bei Framboesie sogar 20 mal stärker wirksam.

Die 2-Oxy-4-acetylaminophenyl-arsonsäure (Orsanin (W. Z.)) hat einen sehr guten Index bei Trypanosomen-Infektionen und wurde von *Fourneau* und *Levaditi* zur Bekämpfung der Schlafkrankheit empfohlen. In seiner Wirkung gleicht es mehr dem Arsacetin als Spirocid. Diese Säure wird bei der Herstellung von Solu-Salvarsan angewandt. Eine gute amoebicide Wirkung zeigt die 3-Oxy-4-carbamino-phenyl-arsonsäure²⁰⁾.

Die Alkyl-carbamido-Derivate von Arsonsäuren waren bisher nur durch Verschmelzen der entspr. Carbäthoxy-amino-Verbindungen mit Basen zugänglich. Zwei weitere allgemein anwendbare Verfahren zu ihrer Herstellung wurden gefunden. Einmal bilden sich bei der Einwirkung organischer Basen auf Benzoxazolone-arsonsäuren²¹⁾, die aus den Amino-oxy-Derivaten mit Phosgen entstehen, in guter Ausbeute Carbamido-Verbindungen. Beim 2. Verfahren werden Azido-arsonsäuren mit organischen Basen umgesetzt; man erhält ebenfalls in guter Ausbeute Harnstoff-Derivate der Arsonsäuren. Allerdings bilden sich auf diesem Wege keine o-Oxy-carbamido-Derivate. Die folgenden Gleichungen veranschaulichen im Prinzip die Umsetzungen:



Besonders nach dem ersten Verfahren ließen sich wirksame Ureido-arsonsäuren gewinnen. So zeichnet sich die 3-Propanolureido-4-oxy-phenyl-arsonsäure (Hoechst 9800) aus durch eine gute Heilwirkung bei Recurrens, insbesondere bei Recurrens crocidurae, auch peroral angewendet, und die 3-Carbamido-4-oxy-5-Jodbenzol-arsonsäure (Hoechst 9112a) bei Fleckfieber²²⁾.

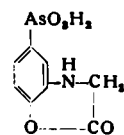
¹⁸⁾ DRP. 728324. ¹⁹⁾ DRP. 555241.

²⁰⁾ DRP. 676050. ²¹⁾ DRP. 852089. ²²⁾ DRP. 849697.

Durch Einwirkung der Chloressigsäure auf die Amino-oxyphenyl-arsonsäure in wäßrig alkalischer Lösung entsteht eine ringförmige Verbindung, die 1-4-Benz-isooxazin-arsonsäure (*Everett*). Sie war unter den Namen „Cyklosan“ (W. Z.) und „Parason“ (W. Z.) bekannt.

In dem Bestreben, die luftempfindliche o-Amino-phenol-Gruppierung bei der Herstellung von Arsenobenzolen auszuschalten, hat *Albert*²³⁾ Hydrazin-Verbindungen von Carbonyl-arsen-Derivaten hergestellt und Carbonyl-Verbindungen mit reaktionsfähigen Basen umgesetzt und von *Kalberlah* prüfen lassen. In Zusammenarbeit mit diesen beiden Forschern wurden dann in Hoechst zahlreiche Verbindungen dieser Art hergestellt und bei den verschiedensten Infektionen geprüft.

Die Arsonsäuren wurden zur Herstellung von Arsenobenzolen verwandt, die an anderer Stelle beschrieben sind.



Heterocyclische Arsen-Verbindungen

Eine interessante Körperklasse von Arsen-Verbindungen sind die Arsen-haltigen Triazin-Abkömmlinge.

Die Ergebnisse seien nur zum Teil angeführt, vor allem soweit der enorme Einfluß geringfügiger Änderungen der Substitution auf die Wirkung von Arsenikalien besonders deutlich zum Ausdruck kommt. Die Präparate dieser Reihe gehen auf Arbeiten zurück, die in Hoechst und erfolgreicher von *E. A. H. Friedhelm* und *Banks*²⁴⁾ ausgeführt wurden. Von allen untersuchten Verbindungen waren nur die in Tabelle 2 aufgeführten wirksam.

	Mittl. Dosis		
	DL ₅₀	curativa	Index
	2000	60	33
	4500	150	30
	120	15	8
	90	40	2,3

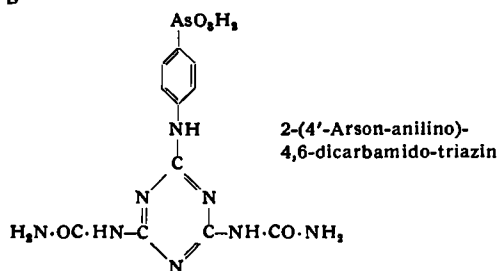
Tabelle 2
Wirkung bezogen auf 1 kg Ratte i.v. bei *Tryp. equiperdum*

Wenn in der ersten Verbindung, die als „Melarsin“ (W.Z.) gegen Schlafkrankheit verwendet wird, aber auch bei Spirochaeten-Infektionen wirksam ist, die NH₂-Gruppe z. B. durch -NH·CH₃, -NH·C₂H₄·OH, -NH NH₂ oder

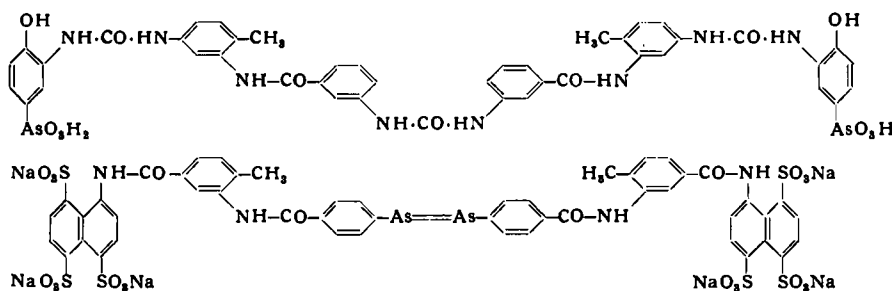
²³⁾ DRP. 445669; 453466; 459649; 461831; 461832; 462842; 463313; 520225.

²⁴⁾ C. K. Banks u. a., J. Amer. chem. Soc. 66, 1771 [1944]; E. A. H. Friedhelm, ebenda 66, 1775 [1944].

—NH.CO.NH.NH₂ ersetzt wird, so verschwindet die Wirkung. Erhalten bleibt sie lediglich bei der Carbamido-Verbindung:

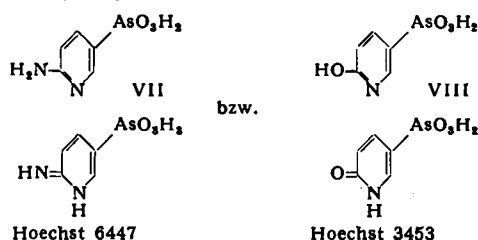


Der Aufbau von Arsen-Verbindungen, die der Germanin-Molekel ähnlich sind, führte zu vollkommen unwirksamen Präparaten:



Nachdem durch *Tschitschibabin* das 2-Aminopyridin und seine Derivate leicht zugänglich gemacht wurden, stellten A. Binz²⁵⁾ und Mitarb. Arsen-Verbindungen des Pyridins dar. Diese Untersuchungen wurden dann zusammen mit Binz in Hoechst weitergeführt.

Durch die Verschmelzung von 2-Aminopyridin und 2-Oxypyridin (Pyridon) mit Arsensäure entstehen die 2-Aminopyridin-5-arsonsäure (VII) und die 2-Oxypyridin-5-arsonsäure (VIII), deren Natrium Salz 395 mal weniger giftig ist als Arsenik.



Bei beiden Verbindungen besteht eine Tautomerie, wie sie durch die Formeln dargestellt ist.

In geringem Ausmaße wird bei der *Béchampschen* Reaktion die 3-Stellung auch arseniert. Die 2-Pyridon-5-arsonsäure läßt sich aber auch mit Hilfe der *Bart-Schmidtschen* Reaktion herstellen. Durch Nitrieren und Reduktion entsteht die 3-Amino-2-pyridon-5-arsonsäure (BR 23, Hoechst 6139). Die 2-Pyridon-5-arsonsäure läßt sich zur 3-Brom-2-pyridon-5-arsonsäure bromieren (Hoechst 3560).

Tabelle 3 gibt die chemotherapeutischen Indices der angeführten Präparate an.

Substanz	Dos. tol. mg/20 g		Dos. cur. Nagana mg/20 g Maus	
	i.v.	s.c.	i.v.	s.c.
6447	33	33	5	6,6
3453	85	125	20	20
6139	40	30	2	4
3560	85	33	14	10

Tabelle 3

Chemotherapeutische Indices der Pyridin-arsonsäuren (Versuche: E. Schnitzer, Farb. Hoechst)

²⁵⁾ Liebig's Ann. Chem. 455, 127 [1927]; 475, 136 [1929]; 478, 22 [1930]; 489, 107 [1931]; DRP. 633867.

Infolge des günstigen Index besonders des Präparates 3453 bei Nagana wurde das Gebiet der Pyridin- und Chinolinarsen-Verbindungen eingehend bearbeitet.

Die bei Nagana wirksamen Arseno-Verbindungen und das wegen seiner Wasserlöslichkeit interessante 2-Pyridon-5-arsenoxyd werden an anderer Stelle behandelt.

Die Arsono-Derivate des 2-Pyridons sind im Vergleich zu den anderen organischen und anorganischen Arsen-Verbindungen wenig giftig. Die Giftigkeit nimmt aber zu, wenn man die Oxy-Gruppe durch die Amino-Gruppe ersetzt und in 3-Stellung die Arsono-Gruppe einführt.

Trypanocide Wirkung zeigen nur diejenigen Arsen-haltigen Pyridon-Verbindungen, bei denen sich die Arsono-Gruppe in 5-Stellung befindet.

Beim Eintritt von Jod in die 3-Stellung nimmt die Giftigkeit zu, beim Eintritt in die 2-Oxy-pyridin-3-arsonsäure aber nimmt sie ab.

Eine wichtige Gruppe heterocyclischer Arsen-Verbindungen, die Benzimidazol-arsonsäuren, entsteht bei der Einwirkung von Phosgen oder Chlorkohlensäureester auf o-Diamino-phenylarsonsäuren. Bei der Umsetzung dieser Verbindungen mit Phosphorhalogeniden reagieren sie in der Enol-Form unter Bildung der entsprechenden Chlor-Verbindungen, die ihrerseits leicht mit Basen reagieren. In alkalischer Lösung kann schließlich in den Benzimidazol-Ring durch Umsetzung mit Halogenfettsäuren ein Fettsäure-Rest eingeführt werden.

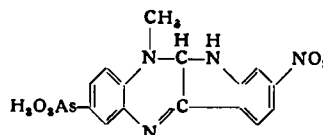
Das wirksamste Präparat dieser Reihe ist die Benzmethyl-imidazol-arsonsäure (Hoechst 2754)²⁶⁾. Die Präparate Benzäthyl-imidazol-arsonsäure (Hoechst 2828) und Benzoxäthyl-imidazol-arsonsäure (Hoechst 2830) sinken wie auch die Benzimidazol-2-oxy-essigsäure-arsonsäure (Hoechst 4957) in ihrer Wirkung stark im Vergleich zum Präparat 2754 ab (s. Tabelle 4).

Präparat	Dosis tol. mg/20 g Maus subcutan	Dosis curativum mg/20 g Maus subcutan
2754	20	0,4–0,5
2828	20	5
2830	66	20

Tabelle 4

Wirkung der Benzimidazol-arsonsäuren

Die Arsonsäure 2754 übertrifft alle bisher bekannten Arsonsäuren an Heilwert bei Trypanosomen-Infektionen und ist recht ungiftig. Auch das entsprechende Arsenoxyd (Hoechst 3519) und das Arsenobenzol (Hoechst 3003) sind wirksam. Das Kondensationsprodukt der 3-Amino-4-methyl-aminophenyl-arsonsäure mit Nitro-isatin (Hoechst 9763):



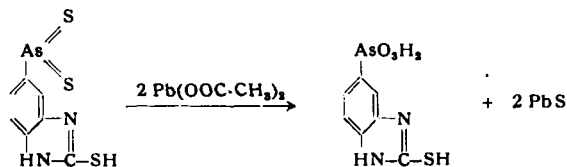
wirkt bei Virusgrippe, Trachom und Schweinepest.

Bei der Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf o-Diamino-benzolarsonsäuren entsteht die 2-Mercapto-benzimidazol-arsonsäure. Gleichzeitig lagern sich hierbei 2 Schwefel-Atome am Arsen unter Bildung des 2-Mercapto-benzimidazol-5-arsendisulfids²⁷⁾ an. Durch Kochen mit

²⁶⁾ DRP. 446545; 488891; 489459; 507525; 536275.

²⁷⁾ DRP. 519987.

Bleiacetat kann die Arsonsäure regeneriert werden, ohne daß die Mercapto-Gruppe in Mitleidenschaft gezogen wird.

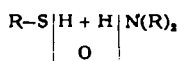


Aus der o-Amino-oxyphenyl-arsonsäure entsteht bei der Einwirkung von Phosgen bzw. von Schwefelkohlenstoff in ähnlicher Weise die Benzoxazol-on-arsonsäure bzw. die 2-Mercapto-benzoxazol-on-arsonsäure.

Schließlich bildet sich bei der Behandlung der 3-Nitro-4-chlorphenyl-arsonsäure mit Natriumpolysulfid und Schwefelkohlenstoff nach Entfernung des an Arsen gebundenen Schwefels die 2-Mercaptobenzthiazol-on-arsonsäure.

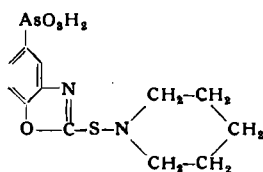
Bei der eingehenden Untersuchung dieser Verbindungen und ihrer Derivate erwiesen sich besonders jene der 2-Mercaptobenzoxazol-5-arsonsäure bei künstlich und natürlich Salvarsan-festen Trypanosomen als hoch avid (Versuche: R. Fussgänger, Farb. Hoechst). Diese Säure diente als Komponente für eine große Zahl unsymmetrischer Arsenbenzole, aus denen das Präparat Hoechst 10557 Spirotrypan (W. Z.) wegen seiner guten Wirkung und Verträglichkeit ausgewählt und zur Behandlung der Lues eingeführt wurde (s. u.).

Diese Mercaptobenzoxazol-, thiazol- und imidazol-arsonsäuren zeichnen sich noch durch eine interessante Reaktion aus. Sie setzen sich bei Gegenwart oxydierender Stoffe sehr leicht mit sekundären aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Basen um.



Unter Wasseraustritt entstehen die entsprechenden Sulfenamid-Verbindungen.

Die 2-Sulfenpiperidid-benzoxazol-5-arsonsäure (Hoechst 11772),



die auf diesem Wege aus den Komponenten hergestellt wurde, besitzt aber keine beachtenswerten chemotherapeutischen Eigenschaften.

Arsenbenzole

Seit der Aufnahme von Salvarsan in den Arzneimittel-schatz wurde immer wieder versucht, ein Arsenbenzol mit größerer chemotherapeutischer Wirkung und besserer Verträglichkeit herzustellen. Darüber hinaus machte sich schon frühzeitig das Bedürfnis nach einem in Lösung zuverlässig haltbaren Salvarsan-Präparat bemerkbar, das, wie Myo-Salvarsan, die intramuskuläre Anwendung gestattet.

Sehr wirksame und gut verträgliche Arsenbenzole finden sich in der Proparsan-Reihe. Hier wurde besonders der entgiftende Einfluß des die Wasserlöslichkeit erhöhenden Dioxypentyl-Restes auf die Amino-Gruppe untersucht.

Die beiden besten Präparate dieser Gruppe waren das Proparsan²⁸⁾ (Hoechst 7314) und das Neoproparsan (Hoechst 8329).

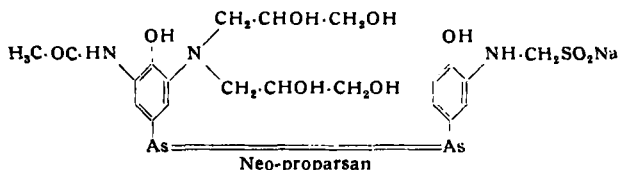
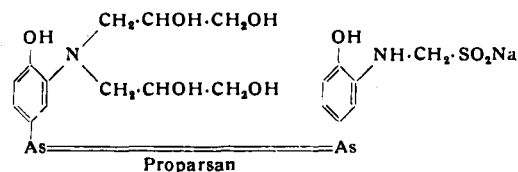


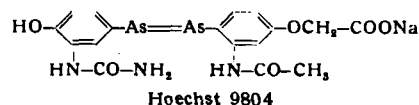
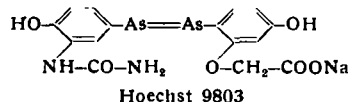
Tabelle 5 gibt die chemotherapeutischen Zahlen aus der experimentellen Prüfung an:

Substanz	Appli-kation	Dos. tol.			Dos. cur.			
		Maus 20 g	Ratte 1 kg	Kanin. 1 kg	Nagana	Recurr.	Syph.	Salv. feste Nagana
Proparsan ...	i.v.	20	50	300	0,2	10	10	20
Neoproparsan.	i.v.	4	100	200	0,1	2	10	2-4

Tabelle 5
Chemotherapeutische Indices von Proparsan und Neoproparsan
(Versuche von R. Schnitzer)

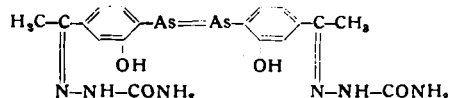
Die Verbindungen wurden trotz der guten Wirkung nicht in den Arzneischatz aufgenommen, weil sie klinisch keinen wesentlichen Vorteil gegenüber Neosalvarsan boten.

Eine Arsenbenzol-Verbindung mit Ureido-Gruppen hat Ehrlich schon in den Bereich seiner Untersuchungen gezogen (3,3'-Dicarbamido-4,4'-dioxo-arsenbenzol). Man führte diese Arbeiten weiter und fand zwei Verbindungen, die bei Nagana eine Wirkung zeigten, wie sie sonst nur Arsenoxyde aufweisen. Es waren die Präparate Hoechst 9803 und Hoechst 9804²⁹⁾:

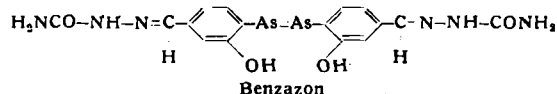


Beide Präparate versagten jedoch bei der klinischen Prüfung trotz der guten Ergebnisse im Tierversuch.

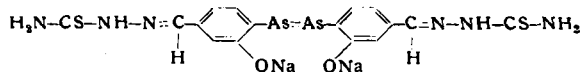
Das erste Präparat aus der Reihe der Arseno-Verbindung vom Semicarbazon- bzw. Thiosemicarbazon-Typ mit einer auffallenden Wirkung war das Präparat (Albert 102)³⁰⁾,



das bald durch das Präparat (Albert 188)



und das Thiobenzazon-natrium

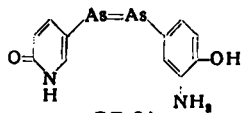


abgelöst wurde.

²⁸⁾ DRP. 614941; 618447; 623450; 635398; 638265; 646409; 666573; 667844; 667845.
²⁹⁾ DRP. 729341. ³⁰⁾ DRP. 483212; 490421; 495629.

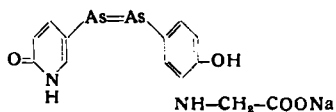
Trotz des günstigen Nagana-Index des Benzazon, Dos. tol./20 g Maus i.v. 175 mg und Dos. cur. Nagana i.v. 5–7,5 mg, haben die Präparate klinisch nicht den Erwartungen entsprochen. Auch zahlreiche Abwandlungen der Molekel und der Einbau in unsymmetrische Arsenobenzole brachten keine Verbesserung der klinischen Resultate.

Von den Pyridin- und -Chinolin-arsen-Verbindungen wurden zwei Präparate zur klinischen Prüfung ausgewählt. Es waren dies die Präparate



BR 34
2-Pyridon-(5-arseno-1)-3-amino-4-oxybenzol

und



BR 68
2-Pyridon-(5-arseno-1)-3-amino-essigsäures-natrium-4-oxybenzol

Präparat	Dos. tol./20 g Maus i.v.	Dos. cur./20 g Maus i.v. Nagana
BR 34	2 mg	0,06 mg
BR 68	3,3 mg	0,166 mg

Beide Präparate waren im Tierversuch bei Nagana sehr gut wirksam. In der Klinik zeigten auch sie keinen Vorteil vor Neosalvarsan.

Der Ersatz des Sauerstoffes in den Salvarsan-Präparaten durch Schwefel bewirkte keine Erhöhung des therapeutischen Effekts (Barber, Everett, Speyer-Haus, Hoechst).

In Tabelle 6 sind die chemotherapeutischen Indices von den erwähnten Arsenobenzolen und von Spirotrypan im Vergleich zu anderen Arsenobenzolen zusammengestellt.

Präparat	Applikation	Dos. tol.			Dos. cur.			
		Maus 20 g	Ratte 1 kg	Kanin. 1 kg	Nagana Prov.	Recurr.	Syph.	Salv. feste Nagana
Neosalvarsan ..	i.v.	5–8	225	225	0,1–0,2	4	10	—
Myosalvarsan ..	s.c.	13	400	300	—	—	7,5	—
Sulfoxylsalv. ..	i.v.	13	—	250	0	4	20	0
Solu-Salvarsan	i.v.	13–20	300	200	1	2–4	10	4
	s.c.	25–30	400	300	0,7	2–4	10	—
Arsalyt	i.v.	4	100	150	2	2	25	—
Arsutyl	i.v.	3–5	100	100	0,2	2–3	5	0
Proparsan	i.v.	20	50	300	0,2	10	10	20
Neoproparsan ..	i.v.	4	100	200	0,1	2	10	2–4
Präp. 9803	i.v.	10	200	300	0,033	4	5	1
	s.c.	10	—	—	–0,05	—	—	—
					0,033	—	—	—
					–0,05	—	—	—
Präp. 9804	i.v.	10	—	—	0,05	4	5	1
					–0,1	—	—	—
Spirotrypan ...	i.v.	10	600	200	4	10	10	2

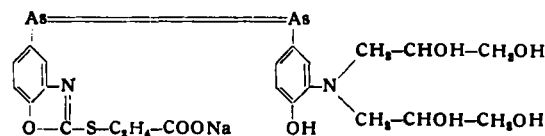
Tabelle 6
Vergleich der chemotherapeutischen Wirkung verschiedener Arsenobenzole (Versuche: R. Fussgänger u. R. Schnitzer, Farbwerke Hoechst)

Spirotrypan

Eine neue interessante Gruppe von Arsenobenzolen wurde mit der Synthese der 2-Mercapto-propionsäure-benzoxazol-5-arsonsäure³¹⁾ erschlossen. Beim Studium dieser Säure und ihrer Derivate stellte sich heraus, daß sie bei künstlich und natürlich gefestigten Trypanosomenarten eine stärkere Wirkung entfalten als bei den nicht gefestigten Stämmen (Versuche: R. Fussgänger).

Die Avidität der besten Verbindung dieser Reihe, das Präparat Hoechst 10557, das unter dem Namen „Spirotrypan“ (W. Z.)³²⁾ im Handel ist, übertrifft hierin alle bisher bekannten

Arseno-Verbindungen. Spirotrypan hat folgende Konstitution:



Die chemische Bezeichnung ist: 2-Di-(β-γ-dioxypropyl)-amino-phenol-4-arseno-5-β [benzoxazolyl-(2')-mercapto]-propionsäures Natrium.

Der Aviditätsindex bei der Salvarsan-festen Nagana mit 4:1 bzw. 3:1 ist wesentlich größer als der des Arsenophenylglycin.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Dosen, die zur Abheilung der gegen Solu-Salvarsan bzw. gegen Salvarsan

Stamm	Dos. curativa min/kg Maus bei subcutaner Injektion			Dos. curativa min/kg Maus bei intravenöser Injektion			Recidiv-Dos. je kg Maus	
	subc. i. mg	Ther. Ind.	Avid. Ind.	i.v. i. mg	Ther. Ind.	Avid. Ind.	subkutan in mg	i.v. in mg
Nagana	200	6	—	200	4	—	100	106
Brucel	50	24	4:1	66	12	3:1	33	50
Salvarsanfeste Nagana II/31	33	36	6:1	50	16	4:1	25	33
Solu-Salvarsanfeste Nagana IV/35								

Tabelle 7
Spirotrypan-Dosen gegen verschiedene Nagana-Stämme (Versuche v. R. Fussgänger, Farbwerke Hoechst)

gefestigten Nagana mit Spirotrypan — im Vergleich zum normalen Stamm — notwendig sind³²⁾.

Tabelle 8 enthält die Dosen in mg, die bei der experimentellen Prüfung von Spirotrypan zu einer sicheren Abheilung der betreffenden Infektionen führen.

Bemerkenswert ist die Beeinflussung des *Tryp. cruzi*, des Erregers der Chagas-Krankheit.

Diese experimentellen Ergebnisse wurden inzwischen auch klinisch bestätigt. Durch Spirotrypan verschwinden die Trypanosomen aus dem Blut, eine sterilisierende Heilung dagegen war wegen der schweren Beeinflussbarkeit der Muskelformen nicht zu erzielen. Es wird angenommen, daß die Arsen-Unempfindlichkeit des *Tryp.*

cruzi im Zusammenhang steht mit seinem niedrigen Kohlehydratverbrauch und der damit verbundenen geringen Thiol-Abhängigkeit.

Applikation	Dos. Maus 20 g	tolerata		Dos. curativa					
		Ratte 1 kg	Kanin. 1 kg	Nagana Prov. *)	Recurr. *)	Syph. Kanin.	Salvarsan-feste Nagana *)	Solu-Salvarsan-feste Nagana *)	Tryp. cruzi *)
i.v.	10	600	200	4 Tryp. Lewisi kg Ratte	10 Tryp. Rhodes *)	10 Tryp. Evansi *)	2 Su Auru *)	1 Mal de Caderas *)	5
i.v.				40	1	4	1	1	

Tabelle 8
Spirotrypan-Dosen zur Abheilung verschiedener Infektionen (Versuche v. R. Fussgänger, Farbwerke Hoechst)

*) 20 g Maus.

³¹⁾ DRP. 727403.

³²⁾ DRP. 822993; R. Fussgänger, Hautarzt 1953, 413; W. P. Herrmann u. L. Ther, Arch. Dermatol. Syphilology 195, 670 [1953]; W. H. Wagner u. W. Schulz, Z. ges. exp. Med. 119, 204 [1952].

Eine klinische Prüfung bei Schlafkrankheit und anderen Tropenkrankheiten, deren Erreger zur Brucel-Gruppe gehören, war bis vor kurzem noch nicht möglich, sie wurde aber begonnen.

Die klinische Prüfung bei Syphilis zeigte, daß Spirotrypan in Wirkung und Verträglichkeit einen wertvollen Fortschritt gegenüber Solu-Salvarsan und Salvarsan darstellt.

Über die Veränderung des Präparates im Organismus, das neben der basischen Komponente noch den Mercaptopropionsäure-substituierten Benzoxazol-Rest enthält, liegen keine eindeutigen Untersuchungsergebnisse vor. Im Grundskelett der Verbindung ist beiderseits die wirksame o-Amino-phenol-Struktur vorhanden, bei einem Abbau im Organismus in diesem Sinne ließe sich aber bestenfalls die Wirkung von Salvarsan erwarten.

Wahrscheinlich spielt in dem eigenartigen Wirkungsmechanismus von Spirotrypan die in der Seitenkette stehende COOH-Gruppe eine wesentliche Rolle. Es ist bekannt, daß schon Ehrlich die besondere Wirkung des Arsenophenylglycins mit der Anwesenheit des Essigsäure-Restes in Zusammenhang gebracht hat. Neuere Forschungsergebnisse von Kuhs und Tatum, sowie von King und Strangeways³⁴⁾ haben eindeutig ergeben, daß saure Gruppen tragende Arsenikalien bei den Vertretern der Brucel-Gruppe schlecht wirken, aber bei *Tryp. Lewisi* und Tryparsamid-gefestigten Trypanosomen eine gute Heilwirkung entfalten. Sicherlich besteht in der Wirksamkeit von Arsenikalien mit basischen bzw. sauren Gruppen ein grundlegender Unterschied, der sich bis heute noch nicht lückenlos deuten ließ.

Völlig ungeklärt ist auch noch die Bedeutung, die dem in der Spirotrypan-Molekel enthaltenen Schwefel zukommt. Chemisch wäre es denkbar, daß die Reaktion beim Abbau von Spirotrypan unter Bildung einer reaktionsfähigen Thiol-Gruppe abläuft.

Vergleich der Wirksamkeit der Redoxstufen der Arsen-Verbindungen

Eine der wichtigsten Erkenntnisse, die Ehrlich zur Auffindung von Salvarsan geführt haben, war bekanntlich das verschiedenartige chemotherapeutische Verhalten der Arylarsonsäuren und ihrer Reduktionsprodukte. Nicht nur die Toxizität war verschieden, sondern auch die Intensität und die Art ihrer Wirkung gegen Trypanosomen und Spirochaeten³⁵⁾.

Die Untersuchung zahlreicher Arsenikalien aller drei Redoxstufen hat die Auffassung bestätigt, daß die Arsenoxyde im allg. giftiger, aber auch wirksamer sind als die entsprechenden Arsonsäuren oder Arsenobenzole. In Tabelle 9 kommt der Unterschied in der Wirksamkeit deutlich zum Ausdruck; sie zeigt das Verhältnis der dos. tox.

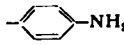
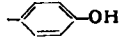
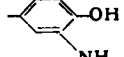
R	R-AsO ₃ HNa	R-As=O	R-As=As-R
	1:200	1:15 000	1:6000
	1: 75	1:13 000	1:1000
	1: 40	1: 3000	1: 300

Tabelle 9

Wirksamkeit von Arsonsäuren, Arsenoxyden und Arsenobenzolen nach Ehrlich

³⁵⁾ P. Ehrlich u. S. Hata, Die exp. Chemotherapie der Spirillosen, Berlin 1910, S. 122.

für 20 g Maus, wobei durch 1 ml subkutan der angegebenen Verdünnung der verschiedenen Substanzen mindestens 90% eines Tierkollektivs getötet werden.

Aus Tabelle 9 ist gleichzeitig auch der Einfluß der Substituenten im Benzolring auf die Toxizität zu erkennen.

Aus Tabelle 10 sind entsprechend die Dos. curativa i.v. für die 3-Amino-4-oxyphenylarsonsäure sowie deren Reduktionsprodukte gegen die Nagana-Infektionen der weißen Maus in mg/20 g Maus zu ersehen.

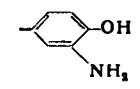
R	R-AsO ₃ HNa	R-AsO	R-As=As-R
	i.v. 2	0,02	0,2-0,3

Tabelle 10

Wirksamkeit von 3-Amino-4-oxyphenylarsonsäuren und ihren Reduktionsprodukten

Aber die Arylarsenoxyde unterscheiden sich auch noch in anderer Hinsicht von den entsprechenden Arylarsonsäuren und Arsenobenzolen:

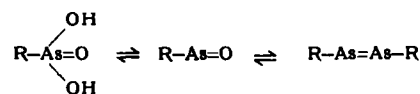
1.) Die Wirkung der Arsenoxyde setzt sofort nach der Applikation voll ein, während sie bei Arsonsäuren und Arsenobenzolen erst nach einer gewissen Latenzzeit beginnt und langsam ansteigt.

2.) Sie können schon in großen Verdünnungen Trypanosomen und Spirochaeten in vitro abtöten, während die Arsenobenzole hierzu nur in wesentlich höherer Konzentration, die Arylarsonsäuren überhaupt nicht im Stande sind.

Durch Einwirkung von Leberbrei auf Atoxyl (*Levaditi*) sowie durch Thiol-Verbindungen, wie Thioglykolsäure oder Glutathion u. a. in bestimmten Mengen tritt nicht nur eine Erhöhung der Toxizität, sondern auch eine Erhöhung und Beschleunigung der Wirkung ein. Das gleiche gilt auch für andere Arylarsonsäuren³⁶⁾.

Die Wirkung und die Toxizität von Arsenobenzolen können durch oxydierende Mittel erhöht werden. Diese Oxydationswirkung können auch der Organismus oder -S-S-Gruppen ausüben.

3.) Das Redoxsystem Arsonsäure-Arsenoxyd-Arsenobenzol ist außerordentlich beweglich:



Man nimmt allgemein an, daß die Wirkung der Arsenikalien im Organismus über die Arsenoxyd-Stufe ausgelöst wird, d. h. daß die Arsonsäuren durch den Organismus zum entsprechenden Arsenoxyd reduziert, die Arsenobenzole zum Arsenoxyd oxydiert werden und erst als solche wirksam sind. Natürlich spielen noch eine Reihe von Faktoren konstitutioneller und physikalisch-chemischer Natur für Verteilung, Speicherung und Ausscheidung der gebildeten Arsenoxyde eine wesentliche Rolle.

Ehrlich waren diese Zusammenhänge schon sehr früh bekannt. Er hat sie wiederholt in seinen Abhandlungen und Vorträgen zum Ausdruck gebracht und bei der Anlage seiner Untersuchungen berücksichtigt. So hat er auch bei seinen Versuchen über die Chemotherapie der Spirillosen die drei Redoxstufen kritisch verglichen¹⁵⁾.

³⁶⁾ W. Röhl, Berl. Klin. Wschr. 1909, 494. E. Friedberger, ebenda 1908, 1714. C. Voegtlin u. H. W. Smith, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 15, 475 [1920]; 16, 199 [1921]; C. Voegtlin, H. A. Dyer u. C. S. Leonard, Publ. Health Rep. 38, 1882 [1925].

Die Ergebnisse dieser Versuche sind gekürzt in Tabelle 11 wiedergegeben.

	3-Amino-4-oxyphenyl- arsonsäure		3-Amino-4-oxyphenyl- arsenoxyd		3,3'-Diamino-4,4'-dioxy- arsenobenzol	
	dos. tol. mg	dos. cur. mg	dos. tol. mg	dos. cur. mg	dos. tol. mg	dos. cur. mg
Europ. Recurrens						
20 g Maus s.c. . .	25	12,5–16,6	0,33	0,25	3,33	1,25
Hühnerspirillöse						
1 kg Huhn i. m.	—	—	30	1,5	200	3,5
Syphilis						
1 kg Kanin. i. v.	—	—	15	3	100	10–15

Tabelle 11
Vergleich der Wirksamkeit der drei Redoxstufen

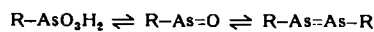
Das Phenylarsenoxyd (C_6H_5AsO) selbst hat eine starke Wirkung gegen Trypanosomen und gegen Spirochaeten, es ist aber so giftig, daß die dos. cur. höher liegt als die dos. tolerata und als die DL-50, so daß es im Tierversuch nicht ausgewertet werden kann.

Die meisten Substituenten, einige Ausnahmen sind bekannt. setzen die Toxizität und den Heilwert herab und der therapeutische Index ist der Ausdruck dafür, welche der beiden Eigenschaften durch die betreffenden Substituenten stärker vermindert wird.

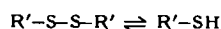
Aus diesen Beobachtungen kann der Schluß gezogen werden, daß bei den Arylarsenoxyden die AsO-Gruppe die toxophore Gruppe darstellt, die mit dem Arsenoceptoren der Zelle, den Sulfhydrylgruppen, reagieren und den Stoffwechsel der Zelle mehr oder weniger stark schädigen. Die Substituenten dürften für die Verteilung des Chemotherapeuticums d. h. für seine Parasitotropie bzw. Organotropie ausschlaggebend sein. Sie können auch an anderen Gruppen des Zellplasmas angreifen, vielleicht an den Amino-Gruppen oder durch elektrostatische Kräfte wirksam sein.

Es läßt sich also auch in Bezug auf die Entwicklung eines brauchbaren Arsenoxyds die Aufgabe mit den Worten Ehrlichs zusammenfassen: „Am Arsenrest giften, am Benzolrest entgiften“.

Nicht nur die Affinität der Arylarsenoxyde und der Sulfhydryl-Verbindungen zueinander, sondern auch das Ineinanderspielen der beiden Redoxsysteme



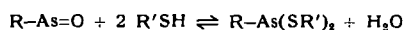
und



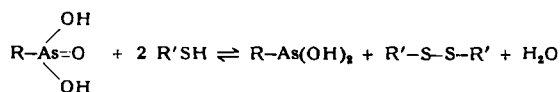
dürfte für die Wirkung der Arsenikalien, sowohl auf die Erreger wie auf den Wirtsorganismus von Bedeutung sein. Dies umso mehr als die verschiedenen Reaktionen, die sich zwischen diesen Redoxsystemen abspielen, umkehrbar sind.

Die hier möglichen Umsetzungen können mit Hilfe von Cystin-Cystein oder Glutathion als Modellsustanzen experimentell durchgeführt werden.

1.) Arylarsenoxyde und Sulfhydryl-Verbindungen setzen sich nach folgender in gewissem Umfang pH -abhängiger Reaktion um^{35–37}):



2.) Alkylarsonsäuren werden durch 2 Mol einer Sulfhydryl-Verbindung, z. B. durch Cystein oder Glutathion zum Arsenoxyd reduziert, das sich mit zwei weiteren Molekeln der Sulfhydryl-Verbindung zum Dithioarsenit kondensiert^{38, 39}; durch einen Überschuß von Dithio-Verbindung (z. B. Cystin) wird die gebildete Verbindung wieder zur Arsonsäure oxydiert³⁹.

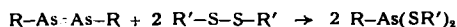


³⁵) G. A. C. Gough u. H. King, J. chem. Soc. [London] 1930, 677.

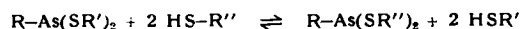
³⁶) A. Cohen, H. King u. W. J. Strangeways, ebenda 1931, 3047, 3049.

³⁷) Dieselben, ebenda 1932, 2868.

3.) Auch Arsenobenzole werden durch Cystin in alkalischer Lösung zum Arsenoxyd-Stufe oxydiert unter Reduktion des Cystins zum Cystein und gleichzeitiger Bildung von Dithioarsenit³⁸):



4.) Außerdem kann durch Massenwirkung eine Thiol-Verbindung die andere von ihrer Arsen-Verbindung verdrängen („Thiol-Wanderung“^{38–39}):



Wenn also einerseits die Arsonsäuren mit Hilfe der SH-Gruppen des Gewebes zu Arsenoxyden reduziert, andererseits Arsenobenzole durch $-S-S-$ Gruppen zu Arsenoxyden oxydiert, wenn ferner die gebildeten Arsenoxyde durch Paarung mit Sulfhydryl-Verbindungen reversibel in leicht lösliche und transportierbare Thioarsenite überführt, an die Orte der Wirkung, der Speicherung und der Ausscheidung gebracht werden können, so wird die Unübersichtlichkeit und die Mannigfaltigkeit der Wirkung dieser Verbindungen und ihres Schicksals im Organismus leicht verständlich.

Je nach dem Milieu, in das die Verbindungen gelangen, können also die genannten Reaktionen wieder rückläufig, und die an As gebundenen Thiol-Verbindungen durch eine andere Thiol-Verbindung verdrängt werden. So können Arsonsäuren und in gewissem Umfang auch Arsenoxyde durch eine bestimmte Menge einer Thiol-Verbindung giftiger und wirksamer werden, während durch einen Überschuß der gleichen Thiol-Verbindung eine Interferenz eintreten kann. Arsenobenzole werden durch Thiol-Verbindungen allgemein, sowohl in ihrer Wirkung als in ihrer Toxizität gehemmt.

Dem Vorschlag Eagles entsprechend vergleicht man vor- teilhaft sowohl Toxizität wie Heilwert mit denen des Phenylarsenoxyds, die man gleich 100 setzt unter Berücksichtigung des As-Gehaltes^{40, 41, 42}) (s. Tab. 12).






	relative		Index	Kaninchensyphills					
	Toxi- zität Maus	spiro- chaete- ticide Wirkg.		LD ₅₀		dos. curat. 50		Index	
				mg Subst.	mg As	mg Subst.	mg As		
 -AsO	100	100	1	> 0,79	> 0,35	> 0,79	0,35	< 1	
HO-  -AsO · H ₂ O	49	72	1,47	1,39	0,52	1,1	0,41	1,25	
H ₂ N-  -AsO · 2 H ₂ O	56,6	83	1,47	—	—	—	—	—	
CH ₃ CONH-  -AsO · H ₂ O	19	41,5	2,18	4,8	1,6	1,53	0,51	3	
HO-  -AsO · H ₂ O H ₂ N · HCl	7	42,2	6	13,3	3,87	1,82	0,53	7,3	

Tabelle 12. Toxizität und Heilwerte von Arsenoxyden

Die chemotherapeutischen Daten von 3-Amino-4-oxyphenylarsenoxyd wurden von A. L. Tatum u. a.⁵⁰) fußend auf den alten Ehrlichschen Untersuchungen nachgeprüft und erweitert. Die amerikanischen Forscher gingen von der Voraussetzung aus, daß mit einer kleineren Dosis eine raschere Wirkung zu erreichen ist als mit Salvarsan. Die im Vergleich zu den Arsenobenzol-Präparaten hohe Toxizität wurde in Kauf genommen.

Die Kenntnis der Wirkung der Arylarsenoxyde in vitro sowohl auf Trypanosomen als auch auf Spirochaeten hat sich als geeignet erwiesen zum Studium des Wirkungsmechanismus dieser Verbindungen und des Einflusses der Substituenten im Benzolring, auf deren Bedeutung Ehrlich schon eingehend hingewiesen hat. Von Yorke, Hawking, Eagle und W. H. Wagner⁴²) wurden Testmethoden ausgearbeitet. Durch diese Tests können auch Arsenoxyde ausgewertet werden, deren Dos. tox. niedriger ist als die Dos.

³⁸) M. J. Barber, ebenda 1932, 1365.

³⁹) M. A. Phillips, ebenda 1941, 192.

⁴⁰) H. Eagle, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 69, 342 [1940].

⁴¹) H. Eagle, R. B. Hogan, G. D. Doak u. M. G. Steinman, ebenda 70, 211, 221 [1940].

⁴²) H. Eagle, ebenda 74, 210 [1942].

⁴³) W. H. Wagner u. H. W. Pedal, Arb. Paul Ehrlich Inst. 49, 120 [1951].

curat., wodurch die Versuche auf wesentlich breiterer Basis möglich werden als bei Tierversuchen⁴⁴⁾.

Die Untersuchungen der verschiedenen Autoren hatten folgende Ergebnisse:

1.) Trypanosomen, die sowohl in vitro wie in vivo gegen Atoxyl oder Tryparsamid bzw. die entsprechenden Arsenoxyde gefestigt sind, sind gegen alle Arsenoxyde, die basische Gruppen im Benzolring enthalten, ebenfalls unempfindlich. *Tryp. lewisi* und *Tryp. congolense* sind von Natur gegen diese Arsenikalien unempfindlich.

2.) Die gegen „basische“ Arsenikalien (zu denen auch Carbonsäureamide und Sulfoamide zu zählen sind) gefestigten Trypanosomen werden beeinflusst durch Arsenikalien mit sauren Gruppen, z. B. Phenylglycin-arsenoxyd, Arsenosphenyl-buttersäure, aber auch durch die entspr. Arsonsäuren und Arseno-Verbindungen (Arsenophenylglycin, Arseno-phenoxyessigsäure und -phenylthioglycolsäure usw.). Bei einzelnen ist die Wirkung gegen gefestigte Trypanosomen wesentlich stärker als gegen nicht gefestigte. p,p'-Phenylendiarsenoxyd verhält sich wie ein basisches Arsenoxyd.

3.) Arsenige Säure und „neutrale“ Arsenoxyde, z. B. Phenylarsenoxyd, p-Tolylarsenoxyd, Chlorphenylarsenoxyd, α-Naphthylarsenoxyd, wirken ebenfalls auf Trypanosomenstämme, die gegen „basische“ Arsenikalien gefestigt sind.

4.) Suspensionen von Trypanosomen, die durch „basische“ Arsenikalien gefestigt sind, absorbieren aus einer Lösung von „basischen“ Arsenoxyden, z. B. 3-Amino-4-oxyphenylarsenoxyd sehr wenig dieser Arsenikalien, während sie aus Suspensionen von neutralen oder sauren Arsenoxyden (z. B. Phenylarsenoxyd oder Phenylglycin-arsenoxyd oder Arsenosphenyl-buttersäure) reichliche Mengen absorbieren. Ebenso verhalten sich Suspensionen von *Tryp. lewisi*. Umgekehrt absorbieren normale Trypanosomen der *equiperdum*-Gruppe, wie *Tryp. brucei* oder *Tryp. equiperdum* reichliche Mengen von 3-Amino-4-oxyphenylarsenoxyd, nicht aber eines „sauren“ Arsenoxyds.

Die Wirkung im Tierversuch geht weitgehend parallel mit diesen Befunden.

Die Versuche bestätigen die von P. Ehrlich geäußerte Ansicht, daß die Wirkung der Arsen-Verbindungen bedingt ist durch eine Fixierung dieser Verbindungen auf den Erreger. Ob es sich dabei um Vorgänge, die mit der elektrischen Ladung der Erregeroberfläche und der Polarität der Verbindung zusammenhängen, oder um chemische Vorgänge handelt, ist nicht endgültig entschieden.

Sicher aber ist, daß nicht allein die Arsen-haltige Gruppierung etwa durch Bindung der Arsenoxyd-Gruppe mit Thiol-Verbindungen beteiligt ist, sondern auch die Substituenten des Benzolrings. Dies beweist schon die Tatsache, daß Phenylarsenoxyd ohne Substituenten auch auf gefestigte Trypanosomen zu wirken vermag und beweist der große Einfluß, den die Substituenten auf Wirkung und Toxizität ausüben.

Sehr viel schwieriger sind die Verhältnisse bei Spirochaeten, besonders bei pathogenen Syphilisspirochaeten zu klären. Die Wirkung von Arylarsenoxiden auf diese Erreger kann jedoch auch in vitro nach dem Eagle-Test geprüft und in Vergleich gesetzt werden, so daß auch hier der Einfluß der Substituenten auf die spirochaetische Wirkung sehr gut studiert werden kann.

Arsenoxyside

Infolge der Erkenntnis, daß die eigentlichen Träger der Wirkung aromatischer Arsenikalien die Arsenoxyside sind, hat die Entwicklung der Syphilistherapie — zuerst in Amerika — neue Wege gesucht. Die Arsenoxyside wurden

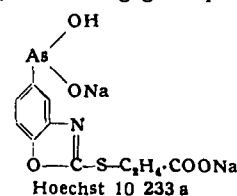
⁴⁴⁾ H. King u. W. J. Strangeways, Ann. trop. Med. 36, 47 [1942]. M. L. Kuhs u. A. L. Tatum, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 67, 451 [1937].

erneut bearbeitet. Arsen-Verbindungen der Benzolreihe, heterocyclische Verbindungen, wie die des Pyridins, Abkömmlinge des Melamins u. a. wurden in Arsenoxyside übergeführt und systematisch auf ihre chemotherapeutische Brauchbarkeit untersucht. Man versuchte die Verfahren zur Herstellung der Arsenoxyside zu verbessern.

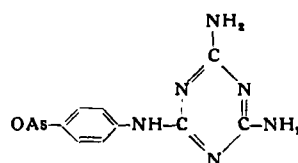
Aus der großen Zahl der hergestellten und experimentell wie klinisch geprüften Verbindungen sind nur wenige zur Einführung in die Heilpraxis vorgeschlagen worden.

Die starke Wirkung des Phenylarsenoxysids auf Trypanosomen fällt bei Einführung eines sauren Restes im allg. stark ab. Eine bemerkenswerte Ausnahme bildet der Buttersäure-Rest⁴⁵⁾ in p-Stellung zum Arsen. Diese Verbindung hat einen ausgezeichneten Heileffekt bei *Tryp. equiperdum* der Maus. Sie beeinflusst ferner die Infektion durch *Tryp. gambiense* bei Mensch und Tier, besonders im Frühstadium der Schlafkrankheit, ist aber gegen Spirochaeten kaum wirksam.

Das Natriumsalz des 2-Mercaptopropionsäure-benz-oxazol-5-arsenoxysids, das dem Spirotrypan nahesteht, hat auf gefestigte Trypanosomen und auf Spirochaeten eine gute Heilwirkung.



Von E. A. H. Friedheim wurde das „Melarsinoxid“⁴⁶⁾, das 2-(4'-Arsenosoanilino)-4,6-diamino-triazin entwickelt:



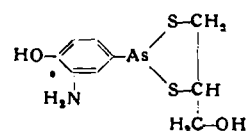
Es hat sich bei der Behandlung afrikanischer Trypanosomenerkrankungen bewährt.

In Tabelle 13 sind die Prüfungsdaten der beiden Redoxstufen Arsonsäuren-Arsenoxyside zweier von Friedheim hergestellten Arsen-haltigen Melamin-Derivate einander gegenübergestellt. Hier zeigt sich der Unterschied in der Wirkung gegen *Tryp. equiperdum* bei der Ratte wie auch der Einfluß der Substituenten besonders deutlich.

R	R·AsO ₃ HNa			R·As=O			R·(S·CH ₂ COONa) ₂		
	LD 50 mg	MDC mg	Index	LD 50 mg	MDC mg	Index	LD 50 mg	MDC mg	Index
	2000	60	33	17,5	0,5	35	30	1	30
	90	40	2,3	18	18	1	—	—	—

Tabelle 13. Wirkung von Melamin-Derivaten verschiedener Oxydationsstufen

Das Kondensationsprodukt von 3-Amino-4-oxyphenylarsenoxyd mit 2,3-Dithiopropanol (BAL)⁴⁷⁾ soll bei Trichomonaden

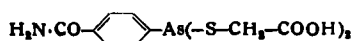


⁴⁵⁾ H. Eagle, Publ. Health Rep. 59, 765 [1944]; 67, 1019 [1946]; Science 101, 69 [1945].

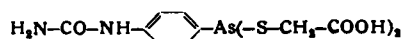
⁴⁶⁾ E. A. H. Friedheim, Ann. Inst. Pasteur 65, 108 [1940]; Schweiz. med. Wschr. 5, 116 [1941]; J. Amer. chem. Soc. 66, 1775 [1944].

⁴⁷⁾ US.-P. 2593434.

sechsmal wirksamer als das freie Arsenoxyd sein. Das p-[Bis-(carboxymethylmercapto)-arsin]-benzamid:



ist bei Filarien, das von Andersen und Mitarb. hergestellte p-[Bis-(carboxymethylmercapto)-arsin]-carbamid⁴⁸⁾

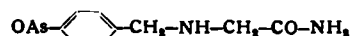


bei Amoebiasis wirksam. Letzteres ist besser wirksam als Carbason.

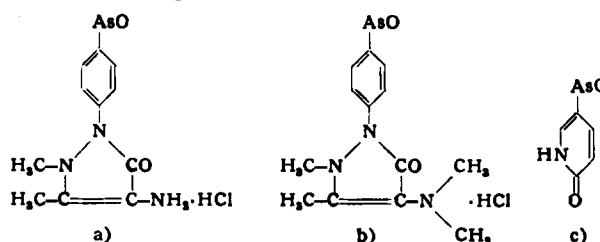
Von den in den Hoechst Salvarsan-Laboratorien hergestellten Präparaten erwies sich das 2-Mercapto-benzimidazolarsenoxyd im Tierversuch als das wirksamste Präparat und es schien dem 3-Amino-4-oxyphenylarsenoxyd überlegen zu sein.

Trotz der guten Heilwirkung und Verträglichkeit im Tierversuch hat sich das Präparat 8982 in der Klinik nicht bewährt. In Tabelle 14 sind einige wirksame Arsenoxyde im Vergleich zum 3-Amino-4-oxybenzylarsenoxyd und dem Präparat 8982 aufgeführt.

Zu den Arsenoxyden, aus denen eine haltbare wäßrige Lösung hergestellt werden kann, gehören das von der Fa. Hoffmann-La Roche entwickelte Benzylglycinamid-p-arsenoxyd⁴⁹⁾:



und die folgenden in Hoechst hergestellten Präparate: das 2-3-Dimethyl-4-amino-pyrazolon(5)-1-phenyl-arsenoxyd (a), das 2-3-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon(5)-1-phenyl-arsenoxyd (b), das Pyridonarsenoxyd (c) und ferner das oben genannte Präparat 10233a



Keines dieser Präparate hat eine praktische Bedeutung erlangt.

Auf Grund dieser Erfahrungen wandte man sich daher — zuerst in USA — mit besonderem Interesse wieder dem Arsenoxyd zu, das dem Salvarsan zugrundeliegt. Trotz seiner hohen Toxizität bietet es den Vorteil, daß es durch Luftoxydation nicht mehr giftiger werden kann und daß man bei der Behandlung der Lues mit geringeren Gesamtdosen an Arsen auskommt.

Nachdem Tatum⁵⁰⁾ 1933 die relativ geringe Schädlichkeit eines gut gereinigten 3-Amino-4-oxyphenylarsenoxys in der Anwendung beim Menschen festgestellt hat, brachte die Fa. Parke Davis & Co. dieses Arsenoxyd unter den Namen „Mapharsen“ (W.Z.) und „Mapharside“ (W.Z.) zur Lues-Therapie in den Handel⁵¹⁾. Es ist ein Kombinationspräparat, in dem das 3-Amino-4-oxy-phenylarsinoxyd-chlorhydrat mit Soda und Zucker gemischt ist. Es gibt eine klare, fast neutrale wäßrige Lösung mit verhältnismäßig großer Haltbarkeit. Erst nach stundenlangem Stehen beginnt es sich zu verfärben und nach Tagen tert. Arsin abzuscheiden. Um eine größere Tropenfestigkeit des Pulvers zu erreichen, wurde vorgeschlagen, den pH-Wert gegen 3 einzustellen. Das Präparat wurde in einer Reihe von Patenten geschützt, die allerdings in Deutschland nicht ausgelegt wurden.

Da in Deutschland kein Bedürfnis zur Einführung eines Arsenoxyd-Präparates zur Behandlung der Lues zu bestehen schien, wurde das in den Hoechst Salvarsan-Laboratorien entwickelte Oxarsan (W.Z.), das ebenfalls das 3-Amino-4-oxyphenylarsenoxyd als Wirksubstanz enthält und neutral in Wasser löslich ist, nicht in den Handel gebracht.

Mit der Zunahme der Bedeutung der Bluttransfusionen machte sich aber das Bedürfnis geltend nach einem Mittel zur Verhütung der Übertragung von Infektionskrankheiten wie Lues und Malaria.

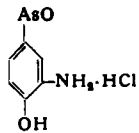
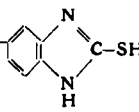
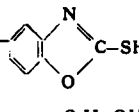
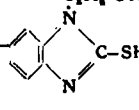
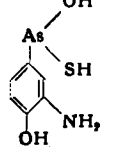
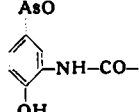
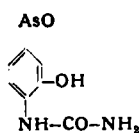
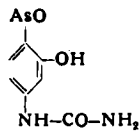
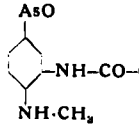
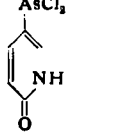
⁴⁸⁾ US.-P. 2465307.

⁴⁹⁾ A. L. Tatum u. G. A. Cooper, J. Pharm. exp. Therap. 50, 198 (1933).

⁵¹⁾ US.-P. 2092028; 2092036; 2221817; 2222383; 2222384; 2280132; 2516276; 2349729.

Tabelle 14

Wirkung von Arsenoxyden (Versuche v. R. Fussgänger, Farbwerke Hoechst)

Präparat Hoechst Nr.	Appli- kation	Dos. tol. mg			Dos. curat. mg	
		Maus 20 g	Ratte 1 kg	Kanin. 1 kg	Nagana	Syphilis
8912 	i.v.	0,3	16	10-15	0,02 bis 0,05	3,5
8982 	i.v.	0,2 bis 0,4	10	5	0,005 bis 0,01	2,0
8981 	i.v.	0,2	—	10	0,2	1,0
9529 	i.v.	0,4	10	25	0,4	5,0
11620 	i.v.	0,4 bis 1	—	10	0,2	2,5
11744 	i.v.	0,25	—	10	0,04	5,0
9229 	i.v.	0,4	25	10	0,04	5,7
10813 	i.v.	0,4	—	5	0,05	5,3
9289 	i.v.	0,2	10	10	0,2	10,0
11882 	i.v.	0,4	—	15	0,1	5,0

⁴⁸⁾ H. H. Anderson u. Mitarb., J. Amer. Med. Ass. 140, 1251 [1949].

Obwohl zwar die *Spir. pallida* nach einem dreitägigen Aufbewahren der Blutkonserven bei +2 bis +5 °C nicht mehr infektionstüchtig zu sein scheint, ist die Gefahr einer Infektion bei Frischbluttransfusionen und in besonderen Fällen auch bei Verwendung von Blutkonserven immer noch gegeben.

Mit Hämosept (W.Z.) (Hoechst 11801 D)⁵²⁾ dessen wirkendes Agens ebenfalls das 3-Amino-4-oxyphenylarsenoxyl ist, wurde ein Mittel geschaffen, das die Übertragung einer Transfusions-syphilis auszuschließen vermag.

Nach eingehenden Versuchen⁵³⁾ konnte in einer den natürlichen Verhältnissen angepaßten Versuchsanordnung einwandfrei bewiesen werden, daß Syphilis-Spirochaeten durch Hämosept in einer Konzentration von 1 : 50000 — das sind 10 mg Hämosept auf 500 cm³ Blut — nach einer Einwirkungszeit von 15 min bei Raumtemperatur abgetötet werden.

Mit der gleichen Verdünnung werden in 5 min die Erreger der Schlafkrankheit vernichtet. Anscheinend erstreckt sich die gleiche Wirkung auch auf die *Spir. pertenue*, so daß dem Präparat bei Transfusionen in den Tropen — vielleicht auch im Hinblick auf Malaria — Bedeutung zukommt.

⁵²⁾ R. Fussgänger, Dtsch. med. Wschr. 1950, 1024; J. Brock u. G. Conradi, ebenda 1950, 1021; H. Schwalm, Z. Geburtshilfe Gynäkol. 10, 8, 559 [1950].
⁵³⁾ K. H. Schmidt, Z. Hyg. Infektionskrankh. 137, 356 [1943].

Seit der Begründung der modernen experimentellen Chemotherapie durch Ehrlich stand im Brennpunkt des Interesses die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Therapeutika, und diese Frage gewann mit der Entdeckung neuer Verbindungen mit bakteriostatischem Effekt nur noch mehr an Bedeutung.

Um das Zufallsmoment bei der Auffindung neuer wirksamer Arzneimittel weitgehend auszuschalten, hat Ehrlich versucht, seine in Anlehnung an die Wittsche Farbstofftheorie aufgestellte Seitenkettentheorie auf die Arsenikalien zu übertragen. Auch er hatte schon die Vorstellung, daß seine Arsenoceptoren in den Sulfhydryl-Gruppen der Zellproteine zu suchen sind⁵⁴⁾, was wohl heute kaum zu bezweifeln ist. Über die Funktion der zweiten Gruppe, die für das Zustandekommen einer brauchbaren chemotherapeutischen Wirkung erforderlich ist, und die etwa der auxochromen Gruppe der Farbstoffe entspricht, kann auch die Seitenkettentheorie keine befriedigende Aussage machen. Die Forschung ist zwar im Laufe der Jahrzehnte weiter gekommen^{40, 41, 42, 55, 56)} aber im großen Ganzen ist man bei der Entwicklung chemotherapeutisch wirksamer Mittel noch immer weitgehend auf Empirie angewiesen.

Eingeg. am 20. Mai 1954 [A 585]

⁵⁴⁾ P. Ehrlich, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 43 [1910].

⁵⁵⁾ R. B. Hogan u. H. Eagle, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 80, 93 [1944].

⁵⁶⁾ E. S. G. Barron u. T. P. Singer, Science [New York] 97, 356 [1943].

Neue Derivate des 1,2,4-Triazins als Tuberkulostatica¹⁾

Von Dr. RUDOLF E. HAGENBACH, Dr. ERNST HODEL und Dr. HANS GYSIN

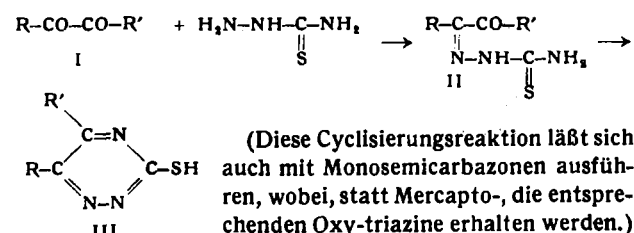
Aus den Wissenschaftlichen Laboratorien der J. R. Geigy A.-G., Basel

Aus Thiosemicarbazonen aromatischer und heterocyclischer α -Ketocarbonsäuren wird eine Reihe aromatisch- oder heterocyclisch-substituierter Mercapto-triazine gewonnen, deren Herstellungsverfahren und Eigenschaften beschrieben sind. Einige dieser Mercapto-triazine, speziell die 4-Pyridyl-Verbindung, zeigen gute tuberkulostatische Wirksamkeit in vivo und niedere Toxizität.

Einleitung

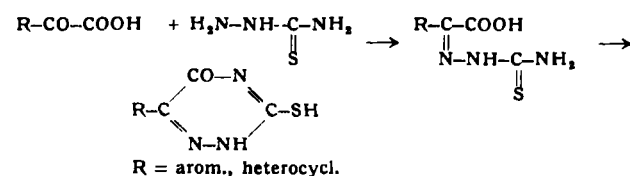
Im Rahmen von Arbeiten auf dem Tuberkulosegebiet haben wir in einer früheren Mitteilung über die gute tuberkulostatische Wirksamkeit der Thiosemicarbazone heterocyclischer Aldehyde berichtet²⁾. Von diesen Thiosemicarbaziden ausgehend, gelangten wir zu cyclischen Verbindungen, den bis dahin noch wenig bearbeiteten asymmetrischen 1,2,4-Triazinen. Da über die biologischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse bisher nichts bekannt geworden ist, so soll über ihre Herstellung und chemotherapeutischen Eigenschaften berichtet werden.

Setzt man α -Dicarbonyl-Verbindungen mit Thiosemicarbazid um, so können allgemein, neben Mono- und Dithio-semicarbazonen, auch ringförmige Verbindungen entstehen. Aus den Monothio-semicarbazonen erhält man durch Cyclisierung die Derivate des 3-Mercapto-1,2,4-triazins, nach folgendem allgemeinen Formelschema:



Wir haben zuerst α -Ketoaldehyde, speziell Phenylglyoxale, mit Thiosemicarbazid umgesetzt und erhielten aus den Monothio-semicarbazonen durch Ringschluß 5-aryl-substituierte 3-Mercapto-1,2,4-triazine³⁾ (Formel I-III, R = H, R' = aromatisch). Außerdem stellten wir auch die Mono- und Dithiosemicarbazone dieser Glyoxale her. Alle diese Verbindungen zeigten aber in vivo keine tuberkulostatische Wirksamkeit⁴⁾.

Dann haben wir an Stelle der α -Ketoaldehyde α -Ketosäuren und ihre Derivate zur Umsetzung mit Thiosemicarbazid herangezogen und die gebildeten Thiosemicarbazone in bekannter Weise cyclisiert⁵⁾. (Formel I-III, R = aromatisch, oder heterocyclisch, R' = OH). Es entstehen in 6-Stellung substituierte 3-Mercapto-1,2,4-triazin-5-one nach folgendem Reaktionsschema:



¹⁾ Vgl. kurze Mitteilung darüber: R. E. Hagenbach, E. Hodel u. H. Gysin, Experientia 10, 62 [1954].

²⁾ R. E. Hagenbach u. H. Gysin, ebenda 8, 184 [1952].

³⁾ L. Wolff u. H. Lindenhayn, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 4126 [1903].

⁴⁾ Nach Abschluß dieser Arbeiten sind von R. Fusco, S. Rossi, G. Mantegazza u. R. Tommasini, Ann. Chimica 42, 94 [1952], eine größere Zahl dieser Verbindungen und ihre tuberkulostatische Wirksamkeit in vitro beschrieben worden. Vgl. dazu S. Rossi, Gazz. chim. ital. 83, 133 [1953].

⁵⁾ L. Bougauff u. Mitarb., C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 186, 151 [1928] u. folgende Arbeiten; E. Cattelain, ebenda 208, 1912 [1939] u. Bull. Soc. chim. France 11, 18 [1944] u. folgende Arbeiten.