

Therapie-Kongress und Heilmittelausstellung

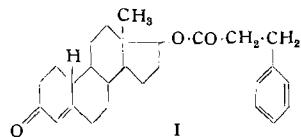
Karlsruhe, 2.—8. September 1956

„Arzneimittelbehandlung als Erlebnis und Wissenschaft“ war das Thema des sechsten Tages der Therapie-Woche. *W. Heubner*, der als Tagespräsident das Programm eröffnete, kritisierte die heutigen Formen der Arzneitherapie und wandte sich gegen das Überangebot neuer pharmazeutischer Präparate, gegen die Massenproduktion neuer Mittel oder alter Mittel unter neuem Namen, die das Gedächtnis des Arztes übermäßig belasten und die Beurteilung erschweren. Laut *Heubner* ist die Zunahme neuer Arzneimittel 25 mal größer als die Zunahme der Weltbevölkerung. Die Kombinationspräparate, die von allen Firmen auf den Markt gebracht werden, vergrößern das Überangebot erheblich, dabei ist nach *Heubner* ihre Wirkung therapeutisch grundsätzlich nicht nachprüfbar.

In der Diskussion wurde der Wunsch nach einer Aussprache zwischen praktischen Ärzten und Vertretern der Arzneimittel-Industrie laut. Sie wurde für die nächste Therapiewoche geplant und soll dem Arzt einen Einblick in die Arbeit und Ziele der wissenschaftlichen Laboratorien der pharmazeutischen Industrie geben.

In der Schwarzwaldhalle hatten 230 Firmen aus USA, England, Frankreich, Italien, der Schweiz, der DDR und der Bundesrepublik ihre Arzneimittelpräparate ausgestellt. Den Chemiker interessieren von den neuen Präparaten die synthetischen Verbindungen sowie Naturstoffe und ihre Derivate mit therapeutischer Wirksamkeit.

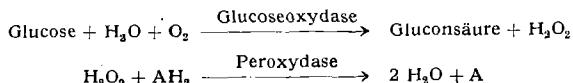
Die Arbeiten auf dem Gebiet der Steroid-Chemie haben in letzter Zeit laufend neue Ergebnisse gebracht. Nachdem während des letzten Jahres von vielen Firmen (z. B. E. Merck, Farbwerke Hoechst, Organon, Ciba, Pfizer, Schering) die Dehydro- und Fluor-Derivate des Cortisons bzw. Hydrocortisons gegen Gelenkrheumatismus und Hautkrankheiten und außerdem viele wirksame Derivate von Sexualhormonen auf den Markt gebracht wurden, wird jetzt eine neue Gruppe von Steroiden in die Therapie eingeführt, die 19-Norsteroide. Das „Durabolin“ (I) der Organon ist chemisch ein am C₁₉ entmethyliertes Testosteron-phenylpropionat. Es wird als stark wirksames Roboran empfohlen. „Durabolin“ fördert den Wiederaufbau von Gewebe nach



schweren Krankheiten und chirurgischen Eingriffen ohne virilisierend zu wirken, es ist also speziell bei Frauen und Kindern indiziert. Ein ähnliches Präparat ist „Nilevar“ von der amerikanischen Firma G. D. Searle & Co. (s. Nachr. Chem. u. Technik 4, 169 [1956]).

Von den Firmen C. F. Boehringer & Söhne und Farbwerke Hoechst, die gleichzeitig und unabhängig voneinander orale wirksame Antidiabetica aus der Stoffklasse der Sulfonylharnstoffe entwickelten, wurde jetzt der N-(4-Methyl-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff unter dem Namen „Rastinon“ (Farbwerke Hoechst) und „Artosin“ (C. F. Boehringer) in den Handel gebracht. Das Präparat war schon unter seiner Versuchsbezeichnung „D 860“ bekannt geworden. Es weist keine den Sulfonamiden vergleichbare antibakterielle Wirkung auf. Bei jugendlichen Diabetikern ist „Rastinon“ meist nicht wirksam. Jenseits des 40. Lebensjahres nimmt die Einstellbarkeit der Patienten zu, von den über 60 Jahre alten Diabetikern sollen mehr als 75 % auf die orale Therapie ansprechen. Eine sorgfältige Stoffwechselkontrolle ist während der Einstellung oder der Umstellung von Insulin auf das neue Präparat unerlässlich.

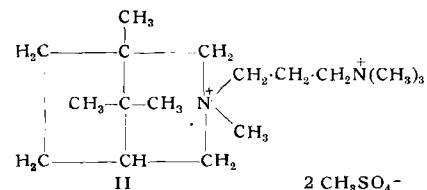
Zur schnellen und einfachen Orientierung über Harnzuckerwerte wird von C. F. Boehringer & Söhne ein Indikatorpapier „Glukotest“ hergestellt. Es zeigt in stufenweiser Farbabstimmung die Harnzuckerkonzentration zwischen 0 und 2 % und darüber an. Das für den Teststreifen verwendete Spezialpapier ist mit den Enzymen Glucoseoxydase und Peroxydase imprägniert. In einer durch Glucoseoxydase katalysierten Reaktion wird Glucose in wässriger Lösung zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxyd oxidiert. H₂O₂ oxydiert in Gegenwart von Peroxydase einen Wasserstoff-Donator AH₂, der in einen grünen Farbstoff A übergeht:



Die Farbe des Indikatorpapiers variiert je nach der Glucose-Konzentration zwischen hellgrün und blauschwarz. Die Handhabung ist denkbar einfach: Man taucht einen Streifen „Gluko-

test“ in die Harnprobe, wartet 1—3 min und vergleicht die dunkelste Färbung mit der Farbskala auf der Packung. Das Reagenspapier läßt sich nicht nur in der Praxis und der Klinik anwenden, sondern auch bei der Weinherstellung um zu ermitteln, wieviel unvergorene Glucose noch vorhanden ist.

Die Dr. Karl Thomae GmbH. führte zur Behandlung schwerer Hochdruckformen eine Substanz ein, die in die Gruppe der Methonium-Verbindungen gehört. Im Gegensatz zu den bisher bekannten Methonium-Verbindungen ist die Molekel der wirksamen Substanz, Trimethylen-camphidinium-trimethylammonium-dimethylsulfat (II), asymmetrisch. Die Verbindung, Handelsname „Camphidonium“, löst in extrem niedrigen Dosen eine langsam



einsetzende, lange anhaltende Blutdrucksenkung aus. Die Camphidonium-Therapie erfordert wegen möglicher Nebenwirkungen laufend ärztliche Kontrolle.

Ein zweites neues Präparat der Dr. Karl Thomae GmbH. ist „Monzal“. Es soll die Eröffnungszeiten bei normalen Geburten verkürzen. Die klinische Prüfung zeigte, daß noch ungeordnete Uteruskontraktionen durch „Monzal“ in regulierte, verstärkte Wehen überführt werden. Chemisch ist die Substanz 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-dimethylamino-4-phenylbutan-Hydrochlorid, sie gehört in die Klasse muskulotrop wirksamer Diaryl-dialkylaminoalkane.

Das Beruhigungsmittel „Miltau“ ist in Amerika ein „Schlager“ geworden. Es soll psychische und physische Spannungen lösen ohne die Klarheit des Denkens zu beeinträchtigen. *Lederle* empfiehlt es als „absolut neuartigen Tranquillizer“. Die wirksame Substanz ist 2-Methyl-2-n-propyl-1,3-propandiol-dicarbamat. Die gleiche Substanz ist in den Präparaten „Cirpon“ der Tropon-Werke und „Ancural“ der C. F. Asche & Co., die ihr Mittel als ein Ataracticum (von griech. Ataraxia = Freiheit von Angst und Verwirrung) bezeichnen, enthalten. Aus der Gruppe der Carbamate kennt man schon andere Beruhigungsmittel, z. B. das „Valamin“ der Schering A.G., chemisch Äthinylcyclohexyl-carbamat.

Ein Quecksilber-freies synthetisches Diureticum ist „Orpidan“ von L. Heumann & Co. Es enthält pro Tablette 25 mg N-p-Chlorphenyl-2,4-diamino-s-triazin-Hydrochlorid. Vorteilhaft ist, daß das Mittel peroral verabreicht wird. In vierjähriger klinischer Beobachtungszeit an verschiedenen Kliniken konnten bei Tagesgaben von 1—2 mg/kg keine schädlichen Nebenwirkungen festgestellt werden.

„Usniplant“ heißt ein pflanzliches Oberflächenantibiotikum der Dr. Willmar Schwabe GmbH. Usninsäure und Rutin sind die Wirkstoffe der Salbe und des Puders zur Behandlung infizierter Wunden. Usninsäure ist ein Flechteninhaltsstoff, dessen antibakterielle Wirksamkeit genau untersucht ist. Das Wirkungsspektrum der Usninsäure ähnelt dem des Penicillins. Penicillin-resistente Erreger (Staphylokokken) sollen gegen Usninsäure durchweg empfindlich sein. Da nur wenige Pudergrundlagen und Salbenbasen die therapeutische Wirkung voll hervortreten lassen, waren große Versuchsreihen zur Entwicklung des Präparats nötig. [VB 858]

GDCh-Ortsverband Frankfurt/M.

am 22. November 1956

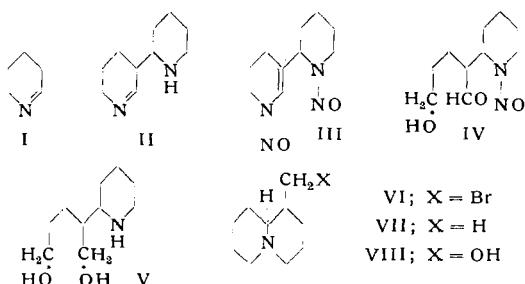
C. L. SCHÖPF, Darmstadt: Die Überführung von Δ¹-Piperidein in rac. Lupinin und rac. α-Isospartein sowie in Nebenalkaloide der *Lobelia inflata*.

Vortr. berichtet über vom Δ¹-Piperidein ausgehende Synthesen der Racemate natürlicher Alkaloide, nämlich des Lupinins, des α-Isosparteins, des Sedamins und des Phenyl-lobelols, damit zusammenhängende stereochemische Fragen und die Biogenese dieser Alkaloide.

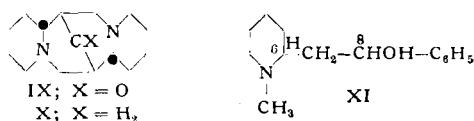
Aus dem als Abbauprodukt des Lysins oder Cadaverins zellmöglichen Δ¹-Piperidein (I) entsteht bei 25 °C in wässriger Lösung im pH-Bereich 3—12, besonders rasch und in fast 90 proz. Ausbeute bei pH 7,8 Tetrahydro-anabasin (II)¹), das als Dihydrobromid kristallisiert erhalten werden kann. Mit salpetriger Säure entstehen aus ihm je nach den Bedingungen zwei Verbindungen (III bzw. IV), von denen die letztere sich über mehrere Zwischenstufen in das Glykol V überführen läßt. Umsetzung mit PBr₅ und Behandeln mit Alkali führt zu einheitlichem Bromlupi-

¹⁾ Diese Ztschr. 59, 29 [1947].

nin (VI), das leicht in Lupinan (VII) und rac. Lupinin (VIII) überführbar ist. Da dessen Konfiguration bekannt ist, ist ein Rückschluß auf die relative Konfiguration an den beiden Asymmetriezentren des Tetrahydroanabasin-dihydrobromids möglich.



Vom Δ^1 -Piperidein aus hat sich jetzt auch α -Isospartein darstellen lassen. Beim Erwärmen der aus Δ^1 -Piperidein, Acetondicarbonsäure und Formaldehyd erhältlichen Spirane*) mit Essig-säureanhydrid wurde in 20 proz. Ausbeute 8-Oxo- α -isospartein (IX) erhalten, das durch Reduktion nach Wolff-Kishner sich in rac. α -Isospartein (X) überführen ließ. Die anomalen Eigenschaften des Ketons IX und des entspr. Alkohols, der z. B. gegen 100 h Erhitzen mit konz. Jodwasserstoffsäure und Phosphor beständig ist, lassen sich aus der sterischen Abschirmung der Carbonyl-Gruppe bzw. der Hydroxy-Gruppe heraus verstehen.



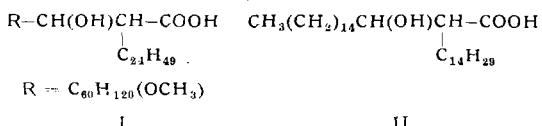
Aus Δ^1 -Piperidein und Benzoylessigsäure entsteht unter zellmöglichen Bedingungen α -Phenacyl-piperidin, das durch Methylierung und Reduktion in ein Gemisch der stereoisomeren Racemate der Formel XI übergeht. Diese wurden getrennt, in die optischen Antipoden gespalten und deren absolute Konfiguration durch Verknüpfung der Asymmetriezentren mit denen der Pipocolinsäure bzw. der Mandelsäure bestimmt. In der Natur kommt die 6S:8S-Verbindung als Sedamin, die diastereoisomere 6S:8R-Verbindung als Nebenalkaloid in Lobelia inflata (Phenyllobelol) vor. Dort findet sich außerdem die nor-Verbindung (XI; NH statt NCH₃), die sich aber von dem optischen Antipoden des Phenyllobelols, d. h. von der 6R:8S-Form ableitet. [VB 862]

GDCh-Ortsverband Freiburg/Br.

am 16. November 1956

E. LEDERER, Paris: *Chemische Struktur und biologische Wirkungen der Lipide des Tuberkel-Bazillus*.

Nach einer kurzen Einleitung über Anderssons Arbeiten wurde zunächst die Chemie der Mycolsäuren besprochen. Für die Mycolsäuren von menschlichen und bovinen Stämmen von *Mycobacterium tuberculosis* ist die Formel (I) bewiesen worden¹⁾. In *Corynebacterium diphtheriae* sind niedere Mycolsäuren mit 32 C-Atomen vorhanden: Corynomycolsäure (II)²⁾ und Corynomycolensäure (III)³⁾. Die Biosynthese dieser Verbindungen vollzieht sich wahrscheinlich durch eine „Claisenkonensation der Coenzym-A-Derivate von zwei Molekülen C-16-Säure. Die C-88-Mycolsäuren von *M. tuberculosis* entstehen möglicherweise ähnlich aus vier langketigen Fettsäuren ($2 \times 18 + 2 \times 26 = 88$)⁴⁾. Mycolsäuren von *M. phlei* und *M. segmatis*, also nicht pathogenen Stämmen, haben die allgemeine Formel (IV); diese Stämme sind unfähig Hexacosansäure zu synthetisieren⁵⁾.



I II

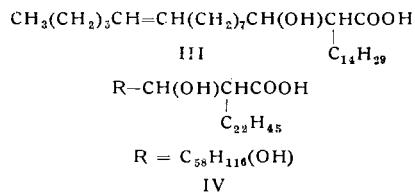
*) Diese Ztschr. 65, 161 [1953].

¹⁾ J. Asselineau u. E. Lederer, Biochim. biophysica Acta 7, 126. E. Lederer, J. Pudles, S. Barbezat u. J. J. Trillat, Bull. Soc. chim. France 1952, 93.

²⁾ J. Pudles u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. Biol. 36, 759–777 [1954]; Bull. Soc. chim. France 1954, 919–923.

³⁾ J. Asselineau u. E. Lederer, A Ciba foundation Symposium on „Experimental Tuberculosis Bacillus and Host“, London 1954, S. 14–38.

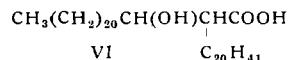
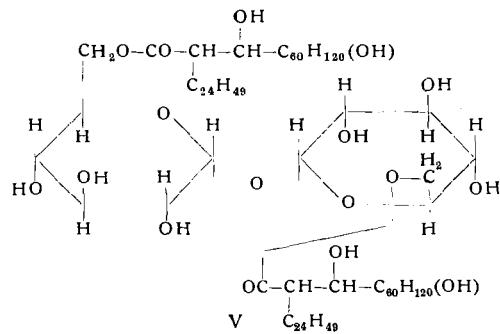
⁴⁾ M. Barbier u. E. Lederer, Biochim. biophysica Acta 14, 246 bis 258 [1954]; R. Clermonté u. E. Lederer, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 242, 2600–03 [1956].



Mycolsäuren finden sich im Tuberkel-Bazillus hauptsächlich in Form eines Aceton-unlöslichen Lipopolysaccharids („Wachs D“), dessen Hydrolyse ca. 50 % Mycolsäure und 50 % eines wasserlöslichen Polysaccharids ergibt; dieses enthält drei Zucker (Arabinose, Galaktose, Mannose) und drei Aminosäuren (Alanin, Glutaminsäure und α,ϵ -Diamino-pimelinsäure). Nur die Wachse der menschlichen Stämme enthalten diese Aminosäuren, nicht jedoch die Wachse der bovinen oder nichtpathogenen Stämme. In den menschlichen Stämmen ist der Prozentsatz an Wachs D ungefähr proportional der Virulenz des Stammes⁶⁾.

Eine andere interessante Mycolsäure-Verbindung ist der „Cordfaktor“. Dieses, von H. Bloch 1950⁷⁾ entdeckte toxische Lipoid ist in Zusammenarbeit mit Bloch und Noll gereinigt worden; der reine Cordfaktor schmilzt bei 40 °C, $\alpha_D + 30^\circ$ und tötet Mäuse nach einer intravenösen Injektion von 10 µg mit charakteristischen Blutungen in der Lunge.

Der Cordfaktor hat die Konstitution eines 6,6'-Dimycolates der Trehalose (V) und die Bruttoformel $\text{C}_{196}\text{H}_{366}\text{O}_{17} \pm 10 \text{ CH}_2$ ⁸⁾. Diese Struktur wurde durch die Synthese erhärtet⁹⁾; niedere Homologe 6-Mono-, 6,6-Di- und 6,6,2'-Triester der Trehalose mit der Säure (VI) wurden auch hergestellt und besitzen eine gewisse Wirkung als Cordfaktor¹⁰⁾.



Drei wichtige biologische Reaktionen sind nach der Infektion eines Tieres mit Tuberkel-Bazillen zu beobachten:

1.) Bildung von Granulom und Tuberkeln, die später in käsiges Gewebe übergehen können. An der Bildung von Granulom und Tuberkeln sind die verzweigtkettigen Fettsäuren des Tuberkel-Bazillus maßgebend beteiligt (Phtienäsuren, Mycoceransäure, Mycolsäure und die Mycolsäure-haltigen Wachse)¹¹⁾; bei der Ausbildung des käsigen Gewebes scheint eine vielleicht durch die Phosphatide des Bazillus bedingte Hemmung der Proteasen der Leukozyten eine Rolle zu spielen. Die Phosphatide der Mycobakterien zeichnen sich durch das Fehlen von Cholin und Colamin und durch die Anwesenheit von Inositol und Mannose aus. Meist enthalten diese Phosphatide auch Ornithin und andere Aminosäuren¹²⁾.

2.) Ausbildung der typischen Tuberculin-Überempfindlichkeit; diese ist eine „delayed type hypersensitivity“. Dieses Phänomen kann nicht mit Tuberculin allein, aber wohl mit Tuberculin plus Wachs D oder auch Mycolsäureestern von Zuckern hervorgerufen werden¹³⁾.

3.) Eine gewisse Immunität gegen eine neue Infektion. Versuche über die Beteiligung verschiedener Fettfraktionen an der Ausbildung der Immunität sind im Gange¹⁴⁾.

[VB 864]

⁶⁾ J. Asselineau u. E. Lederer, ebenda 230, 42; s. a. Progrès dans la Chimie des Substances Naturelles, Vol. X, Springer, Wien.

⁷⁾ H. Bloch, J. exp. Medicine 91, 197 [1950]; 92, 507.

⁸⁾ H. Noll, H. Bloch, J. Asselineau u. E. Lederer, Biochim. biophysica Acta 20, 299 [1956].

⁹⁾ Th. Gendre u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. France 1956, 1478.

¹⁰⁾ J. Polonsky, G. Ferreol, R. Toubiana u. E. Lederer, ebenda 1956, 1471.

¹¹⁾ A. Delaunay, J. Asselineau u. E. Lederer, C. R. Séances Soc. Biol. 145, 650.

¹²⁾ Th. Gendre u. E. Lederer, Ann. Acad. Sci. Fenn., Serie II, Chemica 60, 313 [1955]; G. Michel u. E. Lederer, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 240, 2454 [1955]; E. Vilkas u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. Biol. 38, 111 [1956].

¹³⁾ N. Choncon, C. R. hebdo. Acad. Sci. 226, 1477 [1948]; S. Raffel, J. Asselineau u. E. Lederer, A Ciba foundation Symposium on „Experimental Tuberculosis Bacillus and Host“, London 1954, S. 174–182.

¹⁴⁾ J. K. Spitznagel u. R. J. Dubos, J. exp. Medicine 101, 291 [1955].