

mechanischen Deformation eines Schneekörpers auch eine Gefügeregelung verbunden ist. Die bisherigen Untersuchungen in dieser Richtung sind noch nicht weit gediehen, doch sind Anzeichen einer Einorientierung der Kristallachsen in die Hauptdeformationsrichtung in einigen Fällen sicher festgestellt worden. Entsprechende Untersuchungen, ebenfalls von BADER eingeleitet, sind im Hinblick auf die Eismetamorphose und den Fließmechanismus der Gletscher u. a. von U. R. WINTERHALTER¹ weitergeführt worden. Auch hier interessiert vor allem die Gefügeregelung, dann aber der Vorgang der Sammelkristallisation, der unter Mitwirkung von Druck und flüssiger Phase den Firn in das grobkörnige Gletschereis überführt.

Allen diesen kurz erläuterten Einzelerscheinungen muß die Schneemechanik, die schließlich darauf ausgeht, die Spannungs- und Festigkeitserscheinungen in der Schneedecke zu erfassen und darzustellen, Rechnung tragen. Wohl sind Schnee und Eis, wenn man von ihrer mit der Ablagerung zusammenhängenden natürlichen Bänderung absieht, im großen gesehen, homogene Materialien. In ihrem Verhalten zeichnet

sich aber, gleich wie im Metall, in mancher Beziehung die inhomogene körnige Struktur und selbst die Anisotropie der kristallinen Körner ab.

Summary

The newly fallen snow exhibits in its large variety of form all the changes in the atmospheric conditions (temperature, moisture, wind), and is a divided, labile matter. After the deposit, the cubic weight increases through the dead weight and the intercrystalline forces. These latter are closely connected with the metamorphosis of the crystals of newly fallen snow, basing on a stability of form. It appears that the snow crystal is covered with a superficial layer of fluid-like properties, and that the surface expansion is responsible for the first phase of the transformation. For the further change into the coarse grained old snow temporal and local differences are necessary. This has been found by observation of nature and of laboratory experiments, and in both cases were the results the same. The snow aggregate possesses, as a whole, a remarkable plasticity; the relations of this latter to the crystal plasticity is, at present, being examined by means of deformation tests. Of the characteristics of the plasticity of crystals a certain firmness and recovery can be observed partly, however, obscured by an elastic after-effect up till now never observed in snow. Of a slow limit there is only a suggestion. Besides mechanical mensurations, microscopic tests are being made on thin grinding plates to get at the individual proceedings.

¹ U. R. WINTERHALTER, Schneebericht 1939/40 des Eidg. Institutes f. Schnee- und Lawinenforschung.

Zur Chemotherapie der Tuberkulose

Von H. LEHR und H. BLOCH, Basel

Obwohl die Bemühungen, ein brauchbares chemotherapeutisches Heilmittel der Tuberkulose zu finden, bis jetzt zu keinem sichtbaren Erfolg geführt haben, so mag doch an dieser Stelle kurz über die Forschungsergebnisse der letzten Jahre referiert werden, da diese aus verschiedenerlei Gründen ein Interesse beanspruchen, das über das rein medizinische weit hinausgeht. Durch den Krieg und das Nachkriegselend hat die Tuberkulose in Europa eine Ausbreitung erfahren, die man in ihren wahren Ausmaßen vorerst bloß abzuschätzen vermag, die aber zweifellos ungeheuer groß ist und stets noch zunimmt. Für die betroffenen Völker bedeutet dies eine der Kriegswunden, die am langsamsten vernarben wird; die Aufgabe der Tuberkulosebekämpfung stellt sich ihnen als ein Problem für Generationen und ist dadurch nicht nur eine medizinisch-soziale, sondern vorab auch eine volkswirtschaftliche Frage erster Ordnung geworden. Was deshalb zu diesem Zeitpunkt eine leistungsfähige Chemotherapie der tuberkulösen Infektion bedeuten würde, ist leicht abzusehen.

Neben diesen allgemeinen sind es aber auch wissenschaftliche Gründe, die die Tuberkuloseforschung aus ihrem engen medizinischen Rahmen hinausgehoben und in einen weiteren naturwissenschaftlichen Zusammenhang gestellt haben. Insbesondere Chemie und Medizin haben sich hier eng verbunden, um durch gemeinsame Anstrengungen zum Ziel zu gelangen. Daß in diesem Fall eine solch enge Arbeitsgemeinschaft besonders wünschenswert erschien, liegt, wie wir sehen werden, in der Natur der tuberkulösen Infektion und ihres Erregers selbst begründet.

Es besteht hier nicht die Absicht, einen auch nur einigermaßen vollständigen Überblick über die Forschungsergebnisse der letzten Jahre zu geben. Lediglich ein kleines Teilgebiet soll etwas ausführlicher besprochen werden, allerdings ein Gebiet, auf dem viel gearbeitet wurde und das sich durch eine gewisse Einheitlichkeit der leitenden Grundgedanken auszeichnet. Wir werden versuchen, das Besondere, das diese Arbeiten verbindet, herauszustellen, denn außer dem aktuellen sachlichen Interesse, welches diese bieten, zeigen sie

in besonders eindrücklicher Weise, Welch mühevollen Weg die Forschung zu beschreiten gezwungen ist, um auch nur kleine, praktisch oft kaum verwertbare Ergebnisse zu erzielen.

Vergleichen wir einen Moment das Problem, wie es sich dem Forscher stellte, der ein Chemotherapeutikum der Pneumokokkeninfektion suchte, mit demjenigen, dem der Tuberkuloseforscher gegenübertritt, so werden uns die hier vorliegenden besonderen Verhältnisse ohne weiteres klar: die Pneumokokkeninfektion ist eine akut verlaufende Krankheit, die — im allgemeinen — sowohl beim Menschen wie beim empfänglichen Versuchstier in kurzer Zeit entweder zum Tode oder dann zur Abheilung führt. Infolge des raschen Verlaufs dominieren überall dieselben Symptome einer akuten Infektion. Dem befallenen Organismus bleibt wenig Zeit, ein art-charakteristisches Abwehrsystem zu mobilisieren, das den weiteren Verlauf der Krankheit bestimmt mitbeeinflussen könnte, so daß die Kokkeninfektion ein mehrheitlich uniformes Bild bietet, und der Weg, den sie nimmt, in kurzer Zeit sich abzeichnet und vollendet. Ganz anders die tuberkulöse Infektion: ihr Verlauf ist schleichend, das Leiden ist — ebenfalls im allgemeinen gesprochen — ein exzessiv chronisches, auf das der Organismus zu reagieren die Möglichkeit hat und wodurch die Krankheit das außerordentlich bunte Bild bietet, das wir an ihr kennen.

In die Sprache der Chemotherapie übersetzt heißt das, daß die technischen Voraussetzungen für das Gelingen beim Suchen nach einem Heilmittel der Kokkeninfektion ungleich günstiger waren als bei der Tuberkulose. In der weißen Maus stand ein billiges, praktisches und sehr empfängliches Versuchstier zur Verfügung, das sich zu Testversuchen für neue Präparate vorzüglich eignet. Der Infektionsverlauf ist kurz und sein Ausgang eindeutig, so daß sich ein allfälliger Heilerfolg leicht beurteilen läßt. Auf diese Weise konnte denn auch eine sehr große Zahl von Substanzen innert verhältnismäßig kurzer Zeit und mit einem noch erträglichen Aufwand (wie man weiß, mit Erfolg) durchgetestet werden. Bei der Tuberkulose haben wir zwar auch empfängliche Versuchstiere, nämlich Meerschweinchen und Kaninchen, aber infolge ihrer Größe eignen sich die Tiere bereits weniger gut zu Serien- und Massenversuchen; bis der Verlauf einer experimentell gesetzten Infektion sicher festgestellt werden kann, dauert es mindestens fünf bis sechs Wochen (im Gegensatz zur Pneumokokkeninfektion der Maus, die in 24 bis 48 Stunden zum Tode führen kann), und zudem ist der Unterschied zwischen der experimentellen Meerschweinchentuberkulose und der menschlichen Erkrankung, die man ja letzten Endes heilen will, ein ungleich größerer, als das bei der Kokkeninfektion der Fall ist.

Alle diese Punkte haben es deshalb mit sich gebracht, daß man das Tuberkuloseproblem von einer ganz anderen Seite anzupacken begann. Der Hauptgrund für den unterschiedlichen Ablauf der beiden erwähnten

Infektionen liegt im Wesen ihrer Erreger begründet: die Pneumokokken sind unter günstigen Bedingungen rasch wachsende Mikroorganismen, die sich leicht züchten und färbbar darstellen lassen; im Gegensatz dazu sind die Tuberkelbazillen langsam sich entwickelnde, relativ schwer zücht- und färbbare Bakterien, die einer ganz anderen Klasse von Erregern angehören und sich von der Großzahl der übrigen pathogenen Mikroorganismen in vielem unterscheiden.

Schon früh erregte die schwere Färbbarkeit der Kochschen Bazillen das Interesse der Forscher, und man schrieb sie, zunächst ohne genauere Kenntnisse zu besitzen, einer «Wachs- oder Fettschichte» zu, die die Bakterien allseitig überziehe. Da man u. a. in dieser besondern Struktur der Erreger die Ursachen für das bisherige Scheitern der Chemotherapieversuche erblickte, so begannen verschiedene Forschergruppen, namentlich unter der Führung von R. J. ANDERSON, M. HEIDELBERGER, M. MACHEBOUF und FLORENCE B. SEIBERT, in großem Umfang mit der systematischen Erforschung der Chemie dieser Bakterien^{1, 2, 3}. Diese Arbeiten führten zu einer weitgehenden Analyse der verschiedenen Fraktionen, Lipoiden, Kohlehydraten, Eiweißen und Pigmenten, wobei auch neue, bisher unbekannte Verbindungen isoliert und in ihrer Konstitution aufgeklärt werden konnten.

In der Tat bestätigten die nun vorliegenden genauen Analysen die längst geäußerte Vermutung, daß bei den Tuberkelbazillen der Wachs- und Lipoidanteil ein gegenüber andern Mikroorganismen unverhältnismäßig hoher sei (zirka 25%), und die neugewonnenen Forschungsergebnisse bestimmten nun auch weitgehend den Gang der weiteren chemotherapeutischen Arbeit. Man sah nach wie vor die Ursache der bisherigen Mißerfolge im Unvermögen der geprüften Substanzen, die Lipoidhülle der Bakterien zu durchdringen, und so dominiert in den meisten, vor allem in den grundlegenden Arbeiten der letzten Jahrzehnte der Gedankengang, den Tuberkelbazillus durch *lipophile* chemische Verbindungen zu bekämpfen. Die Vorstellung, daß solche Substanzen die «Fett-Wachsschichte» des säurefesten Erregers leichter zu durchdringen imstande sein könnten, war durchaus berechtigt und rechtfertigt die zahlreichen, oft mühevollen Arbeiten in dieser Richtung.

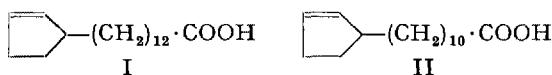
Einen viel benützten Ausgangspunkt für die chemotherapeutische Forschung bot die seit langem bekannte, günstige therapeutische Wirkung des Chaulmoograöls bei der Lepra. Auf Grund der morphologischen und chemischen Ähnlichkeit der Erreger der Lepra und Tuberkulose versuchte man schon früh das Chaulmoograöl als Heilmittel gegen die Tuberkulose. Während der klinischen Anwendung des Mittels sichere

¹ R. J. ANDERSON, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 3, 145 (1939). — Chem. Reviews 29, 225 (1941).

² F. B. SEIBERT, Bacter. Reviews 5, 69 (1941).

³ Lit. s. b. F. ROULET und M. BRENNER, Zbl. ges. Tuberk. forschr. 56, 193 (1944).

Erfolge versagt blieben, hemmt es hingegen sehr deutlich das Wachstum von Tuberkelbazillen *in vitro*. In der Folge gelang es, die wirksamen Bestandteile des Chaulmoograöls, die Chaulmoograsäure (I) und die Hydnocarpussäure (II) rein darzustellen.



Überraschenderweise war die wachstumshemmende Wirkung der reinen Chaulmoograsäure gegen Tuberkelbazillen *in vitro* 10mal schwächer als die des Chaulmoograöls. Während die Total-Chaulmoografettsäuren in einer Verdünnung von 1:100000 das Wachstum von Tuberkelbazillen vollständig hemmen, benötigt man von der reinen Chaulmoograsäure eine Konzentration von 1:10000, um den gleichen Effekt zu erzielen (ROBINSON). Dieses Verhalten wird durch die geringere Löslichkeit der Chaulmoograsäure erklärt.

Im Verlaufe zahlreicher weiterer Arbeiten wurde nun eine große Anzahl strukturähnlicher Fettsäuren dargestellt und auf ihre wachstumshemmende Wirkung gegen Lepra- und Tuberkelbazillen untersucht (ADAMS, STANLEY, PRIGGE, WAGNER-JAUREGG). Am wirksamsten erwiesen sich verzweigte Fettsäuren und Cycloalkylfettsäuren mit 16–18 C-Atomen. Lineare Fettsäuren mit der gleichen Anzahl C-Atomen sind wirkungslos. Die höchste Wirksamkeitsgrenze dieser Verbindungsgruppe wird von ROBINSON mit einer Verdünnung von 1:320000 angegeben. Nach ADAMS und STANLEY ist die bakterizide Wirkung der Chaulmoograsäure vornehmlich durch die physikalischen Eigenschaften dieser Substanz bedingt. In einer großangelegten Studie über die wachstumshemmenden Eigenschaften von verzweigten Fettsäuren kommen ADAMS und Mitarbeiter nämlich zu dem Schluß, daß die wirksamen Vertreter dieser Verbindungsgruppe infolge ihrer Oberflächenspannungseigenschaften die säurefesten Bakterien durch «Dispersion» der Lipoidhülle «schwächen», so daß sie *in vivo* den natürlichen Abwehrkräften bzw. *in vitro* den ungünstigen Bedingungen des Experiments zum Opfer fallen. KÜSTER und WAGNER-JAUREGG¹ hingegen vertreten die Auffassung, daß die bakterizide Wirkung verzweigter Fettsäuren durch Verdrängung zelleigener Fettsäuren zustande kommt, da sowohl Lepra- als auch Tuberkelbazillen verzweigte Fettsäuren als Zellbausteine enthalten. Diese Ansicht bleibt wohl solange zur Diskussion gestellt, als es nicht gelingt, eine Substanz zu finden oder aus den Bakterien zu isolieren, die, ähnlich wie p-Aminobenzoësäure im Falle der Sulfonamide, die bakterizide Wirkung der chemotherapeutisch wirksamen Fettsäuren aufzuheben vermag. Ausgangspunkt für diese Untersuchungen könnten die Tuberkulostearinsäure mit 19 C-Atomen oder die Phtionsäure mit 26 C-At-

men bilden, die beide von ANDERSON aus Tuberkelbazillen isoliert wurden. Die Phtionsäure, deren Konstitution als verzweigte Fettsäure sichergestellt ist, verdient ein besonderes Interesse, da sie im Tierversuch typisch tuberkulöse Gewebsveränderungen zu erzeugen imstande ist.

Wenn auch die Chaulmoograsäure und die zahlreichen strukturähnlichen Fettsäuren, die das Wachstum von Tuberkelbazillen hemmen, gewisse Zusammenhänge zwischen Struktur und bakterizider bzw. bakteriostatischer Wirkung erkennen lassen, so darf nicht außer acht gelassen werden, daß es sich bei diesen Untersuchungen hauptsächlich um *In-vitro*-Versuche handelt. Der Tierversuch erfüllte die an ihn gestellten Erwartungen nicht. Die günstigsten Beobachtungen bestanden in einer Verlängerung der Lebensdauer behandelter Tiere gegenüber den Kontrolltieren um etwa 14 Tage (PRIGGE).

Auf anderem Wege, jedoch in gleicher Gedankenrichtung, wollten E. BERGMANN und Mitarbeiter¹ zum Ziele gelangen. Um die Lipoidhülle der Lepra- und Tuberkelbazillen zu überwinden, wurden Verbindungen von bekannter chemotherapeutischer Wirkung durch Einführung lipophiler Reste fettlöslicher gemacht. So wurden z. B. Chinin, Plasmochin, Azofarbstoffe, Arsenverbindungen und andere mehr mit Stearyl-, Palmitoyl- oder Chlorkohlensäurecholesterylchlorid kondensiert. Da jedoch über die bakteriologischen Ergebnisse dieser Verbindungen nur spärliche Angaben gemacht werden, können die Versuche wohl als gescheitert betrachtet werden. Zahlreiche andere Untersuchungen verschiedener Verbindungen und Verbindungsgruppen, deren theoretische Zusammenhänge nicht ohne weiteres erkannt werden können, auf ihre wachstumshemmenden Eigenschaften bei Tuberkelbazillen führten ebensowenig zum Ziel wie die mühevolle Austestung von mehr als 4000 organischen und anorganischen Verbindungen nach der WRIGHTSchen Blutfadenmethode durch HESSE und MEISSNER².

Mit großem Interesse wurde daher die Mitteilung aufgenommen, daß mit einer neuen, extrem *wasserlöslichen* Verbindung sowohl *in vitro* als auch *in vivo* gute Erfahrungen bei der Bekämpfung der Tuberkulose gemacht wurden. Es handelte sich hierbei um ein Kondensationsprodukt aus 4,4'-Diaminodiphenylsulfon mit Glukose und Natriumbisulfit, das unter dem Namen «Promin» in den Handel gebracht wurde.

¹ E. BERGMANN und L. HASKELBURG, J. chem. Soc. 1 (1939); S. ADLER, L. HASKELBURG und F. BERGMANN, J. chem. Soc. 576 (1940); F. BERGMANN und L. HASKELBURG, J. Am. chem. Soc. 63, 1437 (1941); F. BERGMANN und L. HASKELBURG, J. Am. chem. Soc. 63, 2243 (1941); E. BERGMANN, L. HASKELBURG und F. BERGMANN, J. Am. chem. Soc. 63, 2245 (1941).

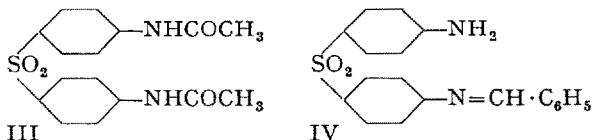
² E. HESSE, G. MEISSNER und G. QUAST, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 135, 82 (1928); G. MEISSNER und E. HESSE, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 147, 339 (1930); E. HESSE und G. MEISSNER, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 159, 676 (1931); G. MEISSNER und E. HESSE, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 159, 687 (1931).

Über die bakterizide Wirkung von 4,4'-Diaminodiphenylsulfon gegen Streptokokken, Staphylokokken und viele andere pathogene Keime liegen zahlreiche Arbeiten vor. Die wachstumshemmende Wirkung des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons und seiner Derivate ist eine typische «Sulfonamidwirkung» (Enthermung durch p-Aminobenzoësäure) und ist auch in quantitativer Hinsicht den Sulfonamiden gleichzusetzen. Infolge ihrer geringen Wasserlöslichkeit und hohen Toxizität blieb jedoch die praktische Anwendung dieser Verbindungsgruppe zu chemotherapeutischen Zwecken weitgehend eingeschränkt. Unter den erwähnten Arbeiten verdienen die Untersuchungen von BUTTLE und Mitarbeitern¹ ein besonderes Interesse. Diese Autoren versuchten, ausgehend von 4,4'-Diaminodiphenylsulfon, Substanzen zu finden, die bei geringerer Toxizität die gleiche chemotherapeutische Wirkung besitzen wie der Ausgangsstoff. Ersatz der Sulfongruppe oder Substitution an den Benzolkernen führten nicht zum Ziel. Hingegen gelang es, durch Blockierung einer oder beider Aminogruppen die Toxizität des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons weitgehend herabzusetzen, ohne dessen therapeutischen Wert zu vermindern. Aus der Vielzahl der dargestellten Verbindungen empfehlen die Autoren schließlich drei Substanzen für klinische Untersuchungen: 4,4'-Diazetaminodiphenylsulfon (III), 4-Benzylidenamino-4'-aminodiphenylsulfon (IV) und ein Kon-

ponente für sich allein, besonders gegen Streptokokken und Pneumokokken.

Die Sulfon-Zuckerverbindungen stellen N-Glykoside vor, im Falle der Sulfon-Aldehydverbindungen haben wir es mit Azomethinen (SCHIFFSchen Basen) zu tun. Nach NITTI, BOVET und HAMON¹ beruht die Wirkung der von 4,4'-Diaminodiphenylsulfon abgeleiteten SCHIFFSchen Basen darauf, daß sie in vivo gespalten werden. Auch JENSEN und SCHMITH² vertreten die Ansicht, daß SCHIFFSche Basen leicht hydrolysieren. An einer Reihe von SCHIFFSchen Basen mit Sulfonamiden von der allgemeinen Formel R-CH=N-C₆H₄-SO₂NHR' konnte dies in vivo nachgewiesen werden. In vitro wurden diese Verbindungen infolge ihrer Schwerlöslichkeit nicht untersucht. Hingegen berichtet DRUEY³, daß die Blockierung der Aminogruppe im Sulfathiazol mit Form- oder Azetaldehyd die Wirkung dieses Sulfonamids in vivo fast vollständig aufhebt. Erst die darauffolgende Anlagerung von Mercaptoverbindungen, wie Thioglykol- oder Thiomilchsäure an die C=N-Doppelbindung stellen die therapeutische Wirksamkeit des Sulfonamids wieder her, da diese Anlagerungsprodukte in vivo sehr leicht hydrolysiert werden.

Die Spaltbarkeit aminoblockierter Sulfonamide und Sulfone erklärt ausreichend die chemotherapeutische Wirksamkeit dieser Verbindungen in vivo, genügt jedoch nicht, die Wirksamkeitssteigerung der Sulfon-Zucker- und Sulfon-Aldehydverbindungen gegenüber der Aminkomponente plausibel zu machen. Man könnte vielleicht annehmen, daß die Kondensationsprodukte von 4,4'-Diaminodiphenylsulfon mit Zuckern oder Aldehyden in gewisser Hinsicht stabilisierte Verbindungen vorstellen, und zwar in dem Sinne, daß die blockierte Aminogruppe vor zu raschen biochemischen Einflüssen im Organismus geschützt ist, die, unter Veränderung der Substanz, ihre spezifische Wirkung aufheben würden. Selbstverständlich soll die Schutzwirkung nicht so weit gehen, daß die Spaltbarkeit vollkommen verlorenginge. Hingegen könnte eine Erschwerung bzw. Verzögerung der Hydrolyse eine längere Verweilzeit dieser Verbindungen im Blut zur Folge haben, was unter Umständen mit einer Steigerung der Wirksamkeit verbunden sein könnte. In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die Untersuchungen über die Spaltbarkeit von N-Glykosiden durch KENZI HANAKOA⁴. Dieser Autor kommt zu dem Ergebnis, daß die Spaltbarkeit von N-Glykosiden weitgehend von beiden Kondensationspartnern abhängig ist. Die Einführung verschiedener Substituenten im Aglykon einerseits und die Auswahl der Zuckerkomponente andererseits erhöhen oder erniedrigen die Spaltbarkeit des ge-



densationsprodukts aus 4,4'-Diaminodiphenylsulfon und Glukose, über dessen Konstitution nichts ausgesagt wird.

Ein Jahr früher schon haben TSCHESCHE und BOHLE² ein Verfahren zur Herstellung wasserlöslicher 4,4'-Diaminodiphenylsulfonverbindungen zum Patent angemeldet. Aus der Patentschrift geht hervor, daß Kondensationsprodukte aus 4,4'-Diaminodiphenylsulfon und verschiedener Mono- oder Polysacchariden etwa 4mal weniger toxisch sind als der Ausgangsstoff. Infolge ihrer guten Wasserlöslichkeit können diese Verbindungen auch parenteral appliziert werden. Wesentlich interessanter als diese technischen Vorteile ist jedoch die Feststellung, daß die therapeutische Wirksamkeit der Verbindungen höher ist als die des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons. Gleichzeitig entnehmen wir aus einer Patentschrift der I. G. Farbenindustrie AG.³, daß Kondensationsprodukte aus 4,4'-Diaminodiphenylsulfon mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden ebenfalls therapeutisch wirksamer sind als die Aminkom-

¹ G. A. H. BUTTLE, DEWING, FOSTER, GRAY, SMITH und STEPHENSON, Biochem. J. 32, 1101 (1938).

² R. TSCHESCHE und K. BOHLE (Schering AG.), Öst. Pat. Anm. Sch. 113623/129 v. 20/8 (1937).

³ I. G. Farbenindustrie AG., F. P. 845532 v. 2/11 (1938).

¹ F. NITTI, D. BOVET und V. HAMON, C. R. Soc. Biol. 128, 26 (1938).

² K. A. JENSEN und KAI SCHMITH, Z. Immunol. 102, 261 (1942).

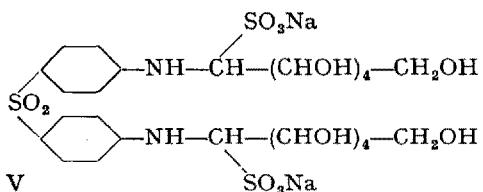
³ J. DRUEY, Helv. chim. act. 27, 1776 (1944).

⁴ KENZI HANAKOA, J. Biochemistry 31, 95 (C 1940, II, 3620) (1940).

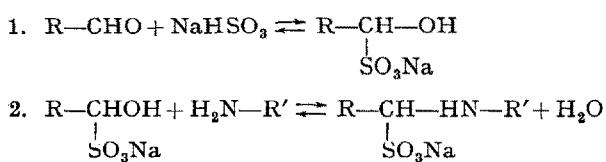
bildeten N-Glykosids. Ebenso berichten REDDELIEN und DANILOF¹, daß die Spaltbarkeit von SCHIFFSchen Basen (Anilen) durch Substituenten ungemein stark beeinflußt wird.

Als technische Neuerung haben PARKE, DAVIS & Co. das untoxische Alkalibisulfit in den Kondensationsprozeß von aliphatischen und aromatischen Aminen mit Zuckern oder aliphatischen α -Oxyaldehyden eingeführt. Das uns im besonderen interessierende Beispiel der ausführlichen Patentschrift² ist das Kondensationsprodukt aus 4,4'-Diaminodiphenylsulfon mit Glukose und Natriumbisulfit. Diese Verbindung («Promin») ist etwa 3000mal wasserlöslicher als 4,4'-Diaminodiphenylsulfon und ermöglicht die Bereitung von 25 bis 35%igen wäßrigen Lösungen, ohne daß diese enorme Löslichkeit mit einer Abnahme der bakteriostatischen oder therapeutischen Eigenschaften der Aminkomponente verbunden wäre. Der Zusatz von Natriumbisulfit bewirkt neben der Löslichkeitserhöhung eine Stabilisierung der wäßrigen Lösung, wie wir uns durch eigene Versuche überzeugen konnten. Während eine 10%ige Lösung von 4,4'-Diaminodiphenylsulfon-di-glukosid sich schon nach wenigen Tagen zersetzt, bleibt eine 10%ige Lösung von Promin (4,4'-Diaminodiphenylsulfon-di-glukose-natriumsulfonat) auch nach Monaten unverändert.

Über die chemische Zusammensetzung von Promin werden keine näheren Angaben gemacht, vielmehr wird die Konstitutionsformel (V) unter Vorbehalt emp-



föhren. Auch wenn man der vorgeschlagenen Strukturformel im Prinzip zustimmen kann, steht es fest, daß Promin keine einheitliche chemische Substanz ist. Bei der Kondensation von 4,4'-Diaminodiphenylsulfon mit Glukose und Natriumbisulfit werden die beiden letztgenannten Substanzen im Überschuß angewendet, da molare Mengen aller drei Kondensationspartner unstabile Endprodukte liefern. Stellt man sich die Kondensationsreaktion als eine Gleichgewichtsreaktion vor (siehe untenstehendes Schema), dann wäre der



Überschuß an Glukose und Bisulfit notwendig, um das Gleichgewicht nach der Seite des Endproduktes zu verschieben

verschieben. Ohne die eigentliche Wirksubstanz zu isolieren, wird die nach der Kondensation resultierende Lösung oder der nach dem Abdunsten des Lösungsmittels verbleibende feste Rückstand direkt für therapeutische Zwecke abgegeben. Promin ist also ein homogenes Gemisch von 4,4'-Diaminodiphenylsulfon-di-glukose-natriumsulfonat, Glukose und Natriumbisulfit. Für die bakteriologischen und klinischen Untersuchungen ist es belanglos, ob Promin eine einheitliche Verbindung von bekannter chemischer Konstitution oder ein Substanzgemisch vorstellt. Entscheidend ist die außerordentliche Steigerung der Wasserlöslichkeit des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons durch Kondensation mit untoxischen Substanzen, wobei unter gleichzeitiger Erniedrigung der Toxizität, die therapeutische Wirkung des Sulfons nicht beeinträchtigt wird.

Auf dem Gebiete der chemotherapeutischen Forschung trat Promin besonders in den Vordergrund des Interesses, als, wie schon erwähnt, erstmalig gute Erfolge mit diesem Mittel bei der Bekämpfung der Tuberkulose gemeldet wurden. Bevor wir näher auf die Ergebnisse eintreten, welche die klinische und tierexperimentelle Anwendung von Promin bei der Tuberkulose gezeigt hat, müssen wir uns noch kurz mit Versuchen befassen, in denen die Grundsubstanz des Promins, das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon, als Hemmstoff für Tuberkelbazillen verwendet wurde. Wie die große Mehrzahl der wirksamen Sulfonamidverbindungen, besitzt auch das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon die Fähigkeit, das Tuberkelbazillenwachstum *in vitro* zu hemmen^{1, 2, 3}. Aus den Untersuchungen von SMITH, EMMART und WESTFALL³ geht hervor, daß 4,4'-Diaminodiphenylsulfon in einer Konzentration von 2 mg% und Promin in einer Konzentration von 20 mg% vollständige Wachstumshemmung bewirken. Berücksichtigt man jedoch die Äquivalentgewichte, so ergibt sich, daß die tuberkulostatischen Eigenschaften dieser beiden Verbindungen nicht sehr verschieden sind. Interessant ist ferner die Beobachtung, daß auch 4,4'-Diazetamino-diphenylsulfon wachstumshemmend wirkt. Allerdings hemmt diese Verbindung, im Gegensatz zu N⁴-Azetyl-sulfonamiden, auch das Wachstum von Kokken. In diesem Zusammenhang kommt den Untersuchungen von LLOYD und MIDDLEBROOK⁴ erhöhte Bedeutung zu. Geleitet von den eingangs erwähnten Gedankengängen, versuchten diese Autoren die tuberkulostatische Wirksamkeit des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons durch Einführung lipophiler Gruppen zu steigern. Sie stellten das 4,4'-Distearoylaminodiphenylsulfon sowie das 4,4'-Dichaulmoogroylaminodiphenylsulfon her, muß-

¹ N. RIST, F. BLOCH und v. HAMON, C. R. Soc. Biol. 130, 972 (1939).

² G. MIDDLEBROOK und J. B. LLOYD, Am. Rev. Tub. 49, 535 (1944).

³ I. C. SMITH, E. W. EMMART und B. B. WESTFALL, J. Pharm. exp. Ther. 74, 163 (1942).

⁴ J. B. LLOYD und G. MIDDLEBROOK, Am. Rev. Tub. **49**, 539 (1944).

ten aber feststellen, daß diese beiden Verbindungen *in vitro* gegen Tuberkelbazillen vollständig unwirksam waren. Während also die hydrophilen Sulfon-Zuckerverbindungen die tuberkulostatische Wirkung des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons beibehalten oder sogar in verstärktem Ausmaß zeigen, sind die lipophilen Derivate des Diaminosulfons unwirksam, auch wenn die an sich wirksame Chaulmoograsäure als Kondensationspartner verwendet wird. Allerdings wurde 4,4'-Dichaulmoogroylaminodiphenylsulfon bisher leider nur *in vitro* geprüft, und es ist interessant, festzuhalten, daß das *in vitro* unwirksame N⁴-Caproylsulfanilamid (JENSEN und SCHMIDT) nach MILLER, ROCK und MOORE¹ den gleichen therapeutischen Effekt besitzt wie unsubstituiertes Sulfanilamid und bedeutend weniger toxisch ist, während bekanntlich N⁴-Azetysulfanilamid *in vitro* und *in vivo* unwirksam ist. Ersatz der Azetylgruppe durch Azyle höherer Fettsäuren bewirkt also im Falle des Sulfanilamids eine deutliche Wirkungssteigerung *in vivo*. Dies könnte auch beim 4,4'-Diaminodiphenylsulfon der Fall sein, zumal schon seine Azetylverbindung², im Gegensatz zum Azetysulfanilamid, therapeutisch wirksam ist. Es wäre daher wünschenswert, daß 4,4'-Dichaulmoogroylaminodiphenylsulfon therapeutisch ausgewertet würde. Die Aufspaltung dieser Verbindung *in vivo* in zwei wirksame Komponenten könnte wertvolle Resultate ergeben. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß die bakteriostatische Wirkung des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons gegen Tuberkelbazillen, genau wie bei anderen pathogenen Erregern, vom Vorhandensein einer freien Aminogruppe abhängig ist. Trotzdem ist es bemerkenswert, wie bei der Prüfung *in vitro*, bei der für die Beurteilung der Wirksamkeit sämtliche erschwerenden Faktoren, wie Resorption und Abbau durch den Organismus, wegfallen, die beim Tierversuch mitberücksichtigt werden müssen, doch noch wesentliche Wirkungsunterschiede zwischen den einzelnen Derivaten zu beobachten sind. Um uns über diese unterschiedlichen Wirkungsintensitäten ein Bild zu machen, haben wir die in der Tabelle aufgeführten verschiedenen Verbindungstypen im Wachstumsversuch auf ihr Hemmvermögen gegen Tuberkelbazillen untersucht.

Es zeigte sich dabei, daß die Wirksamkeit der Grundsubstanz, des Diaminodiphenylsulfons, durch keine der von ihr abgeleiteten Verbindungen übertragen wird; die gefundenen Wirkungsintensitäten sind alle von derselben Größenordnung, obwohl die Wasserlöslichkeit der verschiedenen Derivate extrem variiert.

Untersucht man den Einfluß von 4,4'-Diaminodiphenylsulfon auf die Bakterienatmung, so findet man keinerlei Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs der Bakterien, im Gegensatz z. B. zur Wirkung der Chaul-

moograsäure, die in einer Verdünnung von 1:100 die Atmung um 80%, in einer solchen von 1:1000 noch um etwa 50% herabsetzt¹. Diese Beobachtung läßt schon den Schluß zu, daß der Wachstumshemmung durch Diaminodiphenylsulfonderivate, unabhängig von deren Löslichkeitsverhältnissen, ein völlig anderer Wirkungsmechanismus zugrunde liegt als derjenigen durch ungesättigte Fettsäuren wie die Chaulmoograsäure.

Tabelle

Substanz	Konzentration in Mol/l	mg Bakterien
Tibatin	1/ 5000	8
Tibatin	1/15000	101
4,4'-Diaminodiphenylsulfon .	1/ 2500	10
4,4'-Diaminodiphenylsulfon .	1/ 5000	17
4,4'-Diaminodiphenylsulfon .	1/10000	17
4,4'-Diaminodiphenylsulfon .	1/20000	42
4,4'-Diaminodiphenylsulfon .	1/40000	63
4,4'-Diaminodiphenylsulfon .	1/80000	120
Promin	1/ 5000	8
Promin	1/10000	19
Promin	1/20000	130
4-Cinnamylidenamino-4'-aminodiphenylsulfon . . .	1/ 5000	8
4-Cinnamylidenamino-4'-aminodiphenylsulfon . . .	1/15000	75
4-Cinnamylidenamino-4'-aminodiphenylsulfon . . .	1/45000	108
4,4'-Diazetaminodiphenylsulfon	1/ 5000	8
4,4'-Diazetaminodiphenylsulfon	1/10000	90
Kontrolle (ohne Zusatz) . . .	—	109

Wachstumshemmversuche in synthetischem Nährmilieu. Brütungsdauer 21 Tage. Bakterienmenge = Trockengewicht der während dieser Zeit in 50 cm³ Nährflüssigkeit gewachsenen Bakterien.

In vivo wurde 4,4'-Diaminodiphenylsulfon wegen seiner Toxizität nur wenig untersucht, hingegen schien Promin, das bei guter Wasserlöslichkeit und geringer Toxizität die gleichen bakteriostatischen Eigenschaften besitzt wie das Diaminosulfon, für den Tierversuch vorzüglich geeignet zu sein. Die ersten Untersuchungen mit Promin *in vivo* wurden von HINSHAW und FELDMAN² durchgeführt. Meerschweinchen, mit humanen Tuberkelbazillen in letaler Dosis infiziert, erhielten eine 1% Promin enthaltende Diät. Täglich wurden so 300–400 mg Promin aufgenommen. Die behandelten Tiere zeigten gegenüber den Kontrolltieren eine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, und viele Tiere

¹ E. MILLER, H. J. ROCK und M. L. MOORE, *J. Am. chem. Soc.* 61, 1198 (1939).

² Unter dem Namen «Rodilon» im Handel.

1 Eigene, bisher unveröffentlichte Versuche.

2 H. C. HINSHAW und W. H. FELDMAN, *J. A. M. A.* 117, 1066 (1941); H. C. HINSHAW, K. PFUETZE und W. H. FELDMAN, *Science* 95, Nr. 2472, Suppl. 8 (1942).

waren frei von TBC.-Läsionen. Beim Menschen rief die Anwendung von Promin jedoch verschiedene Nebenwirkungen hervor, weshalb die Autoren ein endgültiges Urteil über den therapeutischen Wert dieses Mittels nicht abgeben können. Während TYTLER¹ Promin schlechthin als die zurzeit wirksamste Verbindung bei der experimentellen Tuberkulose des Meerschweinchens bezeichnet, ist das Urteil von SMITH und Mitarbeitern² über die Wirkung von Promin *in vivo* wesentlich zurückhaltender. Nach Ansicht dieser Autoren zeigt Promin gute Wirkung, wenn es mit der Schlundsonde zugeführt wird, übt jedoch einen ungünstigen Einfluß auf die infizierten Tiere aus, wenn man es mit dem Futter (0,5% Promingehalt) verabreicht. Weiterhin wird festgestellt, daß, unter Berücksichtigung der Äquivalentgewichte, mit 4,4'-Diaminodiphenylsulfon ein höherer Blutspiegel erzielt wird als mit Promin.

Die klinischen Untersuchungen mit Promin^{3, 4, 5} ergeben übereinstimmend, daß die Behandlungsergebnisse mit diesem Mittel im allgemeinen nicht voll überzeugend sind. In Einzelfällen, besonders bei lokaler Applikation, wurden gute Resultate erzielt. So berichtet z. B. HEAF⁶ über erfolgreiche Behandlung von Kehlkopftuberkulose durch Pinselung mit einer 20%igen Lösung von Promin in 50%igem Glyzerin. Eine genauere klinische Untersuchung verdanken wir DANCEY und Mitarbeitern⁷. Es wurden ausschließlich Fälle von Lungentuberkulose 5 Monate lang mit Promin behandelt, wobei dieses Mittel in einer mittleren Tagesdosis von 1,07 g per os verabreicht wurde. Nach Ansicht dieser Autoren übt Promin wahrscheinlich einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der humanen Lungentuberkulose aus, wenn die Läsionen frischen Ursprungs sind. Die kurative Wirkung ist jedoch nicht sehr groß, weshalb Promin allein keinesfalls für eine eventuelle Besserung verantwortlich gemacht werden kann. Wegen seiner Toxizität ist seine therapeutische Dosierung begrenzt, hingegen gibt die hohe Wasserlöslichkeit, die eine parenterale Anwendung ermöglicht, dem Promin einen deutlichen therapeutischen Vorteil gegenüber relativ unlöslichen Verbindungen, besonders in Fällen von Untoleranz oraler Medikation. Die Ergebnisse zeigen also, daß Promin nicht mehr sein kann als ein Hilfsmittel zu anderen Behandlungsmethoden.

¹ W. H. TYTLER, cit. nach A. BESSEMANS, *Nature* 150, 517 (1942).

² I. C. SMITH, E. W. EMMART und B. B. WESTFALL: *J. Pharm. exp. Ther.* 74, 163 (1942).

³ H. C. HINSHAW und W. H. FELDMAN: *J. A. M. A.* 117, 1066 (1941); H. C. HINSHAW, K. PFUETZE und W. H. FELDMAN: *Science* 95, Nr. 2472, Suppl. 8 (1942).

⁴ J. H. CRAWFORD, *Lancet*, 244, 787 (C 1944, II, 45) (1943).

⁵ F. HEAF, HURFORD, EISER und FRANKLIN, *Lancet* 244, 702 (C 1944, I, 1404) (1943).

⁶ F. HEAF, *Lancet* 244, 818 (C 1944, I, 1404) (1943).

⁷ R. J. DANCEY, R. H. SCHMIDT und J. M. WILKIE, *Am. Rev. Tub.* 49, 510 (1944).

Wenn so auch die Hoffnungen, die man in dieses Chemotherapeutikum gesetzt hat, nicht in Erfüllung gegangen sind, so bleibt das Interesse an diesem Verbindungstypus dennoch bestehen. Die Tatsache, daß eine Verbindung von bekannter chemotherapeutischer Wirkung, wie das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon, diese Wirkung verliert, wenn sie «lipophil», sie jedoch behält oder im gesteigerten Maße zeigt, wenn sie «hydrophil» gemacht wird, könnte Anlaß geben zu einer neuen Problemstellung für die weitere Forschung auf dem Gebiet der Chemotherapie der Tuberkulose. Die Vorstellung, daß die Tuberkelbazillen durch ihre Lipoidhülle vor dem Eindringen eines Chemotherapeutikums geschützt sind, hat die Forschungsarbeit sehr beeinflußt und vielleicht in mancher Hinsicht irregeleitet. Mit Recht weist aber SCHLOSSBERGER darauf hin, daß auch die Tuberkelbazillen einen Stoffwechsel besitzen. Das Bestreben der chemotherapeutischen Forschung gehe ja dahin, zellfremde Substanzen zu finden, die von den dem normalen Stoffaustausch dienenden Rezeptoren des Zellprotoplasmas verankert werden. Wenn alle bisher unternommenen Versuche, ein wirksames Chemotherapeutikum gegen Tuberkulose zu finden, gescheitert sind, so hat dies u. a. seinen Grund darin, daß es noch nicht gelungen ist, die nötigen experimentellen Vorbedingungen zu schaffen, die es gestatten, im Tierversuch ganze chemische Körperklassen systematisch auf ihre therapeutische Brauchbarkeit zu prüfen.

Die Abkehr von den lipophilen Chemotherapeutika und die Anwendung von Wirksubstanzen, die durch Kondensation mit hydrophilen, untoxischen Verbindungen für das Tierexperiment und die klinische Prüfung geeigneter sind, könnte als eine dieser Vorbedingungen angesehen werden. So beurteilt, hat Promin, trotz seinem klinischen Versagen, seinen Beitrag für die Chemotherapie der Tuberkulose geleistet.

Summary

The paper deals with recent advances in chemotherapy of tuberculosis. In view of the fact that chemical analysis has shown the lipoid nature of tubercle bacilli and in view of the favorable therapeutic results obtained by treating leprosy with chaulmoogra-acids, the leading idea of many authors was to synthesize lipoid-soluble substances in order to affect the growth of tubercle bacilli. However, the finding that water-soluble substances as Promin inhibit the growth of the micro-organisms showed that the idea to use exclusively fat-soluble substances was not necessarily right. Although the therapeutic effects of Promin are not yet particularly encouraging, the experiments made with this substances are useful as they indicate a new direction for research in chemotherapy of tuberculosis. Some of our own experiments with diaminodiphenylsulphone-derivatives are described.