

BIRLA CENTRAL LIBRARY
PILANI (Rajasthan)

Class No. 615.1

Book No S228C

Accession No. 57043

REQUEST

IT IS EARNESTLY DESIRED THAT
THE BOOK BE HANDLED WITH CARE
AND BE NOT MARKED, UNDERLINED
OR DISFIGURED IN ANY OTHER WAY,
OTHERWISE IT WILL HAVE TO BE
REPLACED OR PAID FOR BY THE
BORROWER IN THE INTEREST OF
THE LIBRARY.

LIBRARIAN

FIAT REVIEW OF GERMAN SCIENCE,
1939-1946

CHEMOTHERAPY

Senior Author
FRITZ SCHONHOFER

Published by
OFFICE OF MILITARY GOVERNMENT FOR GERMANY
FIELD INFORMATION AGENCIES TECHNICAL
British French U.S.

Printed under the supervision of
DIETERICH'SCHE VERLAGSBUCHHANDLUNG
Inhaber W. Klemm · Wiesbaden, Germany

1948

FOREWORD

Military Government of the British, French and US Zones of Germany by means of their respective FIATS (Field Information Agency, Technical) present this volume of the "FIAT Review of German Science" in the hope that it will assist in informing international science of research done in Germany through the war years. It is believed this and its companion volumes will present a complete and concise account of the investigations and advances of a fundamental scientific nature made by German scientists in the fields of biology, chemistry, mathematics, medicine, physics and sciences of the earth during the period May 1939 to May 1946.

The wholehearted cooperation of all persons assisting in the preparation of the reviews was most gratifying. Mention is made of the services rendered by both the numerous German scientists who furnished and arranged the contents of these reviews, and the personnel of the Scientific Branches of the FIATs who supervised the program.

The manuscript from which this volume has been derived has been turned over to a committee of German scientists which will make the arrangements necessary for printing other than this strictly limited edition. The latter is transmitted by the respective FIATs to their Government for distribution.



R. J. MAUNSELL
Brigadier, G. S.
British FIAT

L'Ingénieur Général
de VERBIGIER de St. PAUL
Directeur de la Section
d'Information Scientifique
(French FIAT)

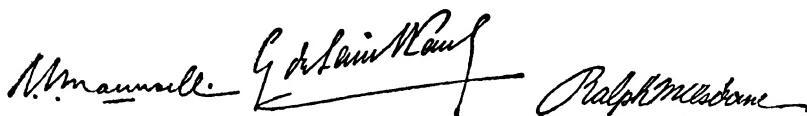
RALPH M. OSBORNE
Colonel, FA
Chief, FIAT (US)

PREFACE

C'est au nom des Gouvernements Militaires Américain, Britannique et Français en Allemagne que les FIATs de ces pays présentent ce volume de la "FIAT Review de la Science Allemande" avec l'espoir que ce document sera d'une grande utilité pour renseigner la science internationale sur les recherches faites en Allemagne pendant les années de guerre. Nous pensons que ce volume et ceux qui vont suivre formeront un compte-rendu, à la fois complet et concis, des investigations et progrès purement scientifiques réalisés par les savants allemands dans le domaine de la biologie, de la chimie, des mathématiques, de la médecine, de la physique et des sciences de la terre, durant la période allant de mai 1939 à mai 1946.

Le concours sans réserve de toutes les personnes qui ont pris part à la préparation des revues a donné les résultats les plus satisfaisants. Il convient de souligner le mérite des nombreux savants allemands qui les ont rédigées et en ont fourni le contenu ainsi que celui du personnel des sections scientifiques des FIATs qui ont supervisé le programme.

Le manuscrit qui a servi à la rédaction de ce volume a été retourné au Comité des Savants Allemands qui fera le nécessaire pour faire imprimer un recueil autre que cette édition strictement limitée. Cette dernière est transmise par les FIATs respectives à leur gouvernement pour distribution.



R. J. MAUNSELL
Brigadier, G. S.
British FIAT

L'Ingénieur Général
de VERBIGIER de St. PAUL
Directeur de la Section
d'Information Scientifique
(French FIAT)

RALPH M. OSBORNE
Colonel, FA
Chief, FIAT (US)

EINLEITUNG

Wohl auf keinem Forschungsgebiet ist die Arbeit des Chemikers und des Mediziners so innig verflochten wie auf dem der Chemotherapie. Aus dieser Arbeitsgemeinschaft entwickelt sich häufig aus einem eben nur angedeuteten Effekt auf die betreffende Infektion das chemotherapeutische Heilmittel. Bis zu diesem praktischen Erfolg muß vieles von beiden Seiten zusammengetragen werden. Eine theoretische Vorstellung, die Erinnerung an frühere Beobachtungen, das Wissen um vergebliche Versuche in der einen oder anderen Richtung von dritter Seite, das Auffinden einer wichtigen Literaturangabe, das Zusammenspiel experimenteller Fähigkeiten, die Erfahrungen, die Intuition und nicht zuletzt das Glück und der Zufall wirken hierbei zusammen. H. HORLEIN (Medizin und Chemie, Bd. 1, 10) hat in diesem Zusammenhang gesagt, „daß der Mediziner der erfolgreichste Chemotherapeut bei der Schaffung neuer spezifischer Heilmittel sein wird, der die besten Chemiker zu seiner Verfügung hat, und daß die Chemiker mit der größten Aussicht auf Erfolg an die Synthese derartiger Substanzen herangehen können, die das Glück haben, mit einem in der Auffindung und Ausarbeitung neuer Testobjekte erfolgreichen Mediziner zusammen zu arbeiten“. Diese Gemeinschaftsarbeit zu fördern und zu pflegen, ist oberste Aufgabe. Natürlich muß man dem Glück und dem Zufall auch „seine Chance“ geben. Dieses mögen folgende Zahlen beleuchten. Während der 35 Jahre, in denen das Chemotherapeutische Laboratorium des Elberfelder Werkes der früheren I. G.-Farbenindustrie A.G. besteht, wurden mehr als 20 000 chemische Verbindungen in ca. 5—10 verschiedenen Tier-
testen untersucht. Kaum ein Dutzend Handelspräparate sind daraus entstanden.

In dieser Review wird über die Ergebnisse der chemotherapeutischen Forschungen in der Zeit vom Mai 1939 bis Mai 1946 berichtet. Bei manchen Arbeiten war es aber zum Verständnis der Zusammenhänge und Entwicklung der Probleme nötig, auch auf weiter zurückliegende Forschungen einzugehen. Andere Kapitel wurden absichtlich ausführlicher gehalten, wo es sich um neue, bisher noch nicht veröffentlichte Arbeiten handelt. Leider konnten nicht alle vorgesehenen Arbeiten in dieser Review aufgenommen werden, da aus äußeren Gründen die Fertigstellung nicht möglich war.

Wuppertal, Juni 1947.

FRITZ SCHÖNHÖFER.

CHEMOTHERAPIE

INHALT

	Seite
I. Neue Antimalariamittel aus der Gruppe halogensubstituierter Chinolinverbindungen. H. ANDERSAG	1
II. Sontochin, ein neues Malariaheilmittel. W. KIKUTH	11
III. Acridinverbindungen als Malariamittel. F. MIETZSCH und H. MAUSS	17
IV. Malariaheilmittel aus der Reihe der Aminobrenzkatechindialkyl-äther. F. SCHONHOFER	33
V. Kausalprophylaktisch bei Vogel malaria wirksame Substanzen. W. KIKUTH u. L. MUDROW-REICHENOW	43
VI. Über einen neuen, gegen Vogel malaria wirksamen Verbindungstypus. W. SALZER, H. TRIMMLER, H. ANDERSAG	51
VII. Quartäre Chinolinverbindungen. F. SCHONHOFER und H. HENECKA	57
VIII. 4-Aminochinolone. H. HENECKA	75
IX. N-Oxyde. H. HENECKA	81
X. Chemotherapeutisch wirksame organische Basen bei der Entamoeba histolytica. F. SCHONHOFER	85
XI. Arbeiten über Metalle und Metalloide als Chemotherapeutica. H. SCHMIDT	97
XII. Sulfonamide und verwandte Verbindungen in der Chemotherapie. F. MIETZSCH	115
XIII. Sulfonamide der Aralkylreihe als Chemotherapeutica. J. KLARER	135
XIV. Sulfonamide mit zusätzlicher Anti-Malariawirkung. R. BEHNISCH	141
XV. Auswertung der Sulfonamide und verwandter Verbindungen am Tiertest. G. DOMAGK	153
XVI. Experimentelle Chemotherapie der Lepra und der Tuberkulose. Th. WAGNER-JAUREGG	183
XVII. Biochemie des Tuberkelbazillus und experimentelle Chemotherapie der Tuberkulose. R. PRIGGE	203
XVIII. Nitrobenzoesäureester als Chemotherapeutica. W. MEISER und F. SCHONHOFER	255
XIX. Orientierende chemotherapeutische Versuche mit den Isomeren des N-Methylacridons. S. NITZSCHE	265
XX. Über die Sulfonamidbehandlung der Virusinfektionen. W. KIKUTH	273
XXI. Das 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(4'-nitrophenyl)-äthan als Chemotherapeuticum bei Fleckfieber. W. LORENZ	277
XXII. Über basisch substituierte Xanthon- und Thioxanthonabkömmlinge. H. MAUSS	283
XXIII. Miracil, ein neues Chemotherapeuticum gegen die Darmbilharziose. W. KIKUTH, R. GONNERT und H. MAUSS.	289

CHEMOTHERAPY

CONTENTS

	Page
I. New antimalarials from the group of halogen substituted chinolines. H. ANDERSAG	1
II. Sontochin, a new antimalarial. W. KIKUTH	11
III. Acridin compounds as antimalarials. F. MIETZSCH and H. MAUSS	17
IV. Antimalarials from the group of aminopyrocatecholdialkylethers. F. SCHONHOFER	33
V. Prophylactic substances effective in bird malaria. W. KIKUTH and L. MUDROW-REICHENOW	43
VI. A new type of compounds effective in bird malaria. W. SALZER, H. TRIMMLER and H. ANDERSAG	51
VII. Quarternary chinoline compounds. F. SCHONHOFER and H. HENECKA	57
VIII. 4-Aminochinoline. H. HENECKA	75
IX. N-Oxydes. H. HENECKA	81
X. Organic bases therapeutically effective against entamoeba histolyca. F. SCHONHOFER	85
XI. Chemotherapeutic metals and metalloids. H. SCHMIDT	97
XII. Sulfonamides and related compounds in chemotherapy. F. MIETZSCH	115
XIII. Chemotherapeutic aralkyl sulfonamides. J. KLARER	135
XIV. Sulfonamides with additional antimalarial effect. R. BEHNISCH	141
XV. Evaluation of sulfonamides and related compounds through animal tests. G. DOMAGK	153
XVI. Experimental chemotherapy in leprosy and tuberculosis. TH. WAGNER-JAUREGG	183
XVII. Experimental chemotherapy of tuberculosis and biochemistry of the bacillus. R. PRIGGE	203
XVIII. Nitrobenzoic acid esters as drugs. W. MEISER and F. SCHONHOFER	255
XIX. Orienting experiments in chemotherapy with isomeres of N-methyl acridone. S. NITZSCHE	265
XX. Sulfonamide treatment of virus infections. W. KIKUTH	273
XXI. 2,2,2-trichlor-1,1-di-(4'-nitrophenyl)-ethane, a chemotherapeutic agent in typhusfever. W. LORENZ	277
XXII. Basic substituted xanthone and thioxanthone derivatives. H. MAUSS	283
XXIII. Miracil, a new drug for intestinal bilharziasis. W. KIKUTH, R. GÖNNERT and H. MAUSS	289

THERAPEUTIQUE CHIMIQUE

TABLE DES MATIERES

	Page
I. Nouveaux antipaludéens du groupe des substitués halogénés des composés de la quinoline. H. ANDERSAG	1
II. Un nouvel antipaludéen: La Sontochine. W. KIKUTH	11
III. Les composés de l'acridine comme antipaludéen. F. MIETZSCH et H. MAUSS	17
IV. Produits antipaludéens de la série de l'aminobrenzcatéchinedialkyléther. F. SCHÖNHOFER	33
V. Prophylaxie causale par des substances actives dans la malaria des oiseaux. W. KIKUTH et L. MUDROW-REICHENOW	43
VI. Sur un nouveau type de composé actif dans la malaria des oiseaux. W. SALZER, H. TRIMMLER, H. ANDERSAG	51
VII. Composés quaternaires de la chinoline. F. SCHÖNHOFER et H. HENECKA	57
VIII. 4-Aminochinoline. H. HENECKA	75
IX. N-Oxyde. H. HENECKA	81
X. Bases organiques actives contre l'Entamoeba histolytica. F. SCHÖNHOFER	85
XI. Travaux de thérapeutique chimique sur les métaux et les métalloïdes. H. SCHMIDT	97
XII. Sulfamides et composés voisins en thérapeutique chimique. F. MIETZSCH	115
XIII. Sulfamides de la série de l'aralkyl en thérapeutique chimique. J. KLARER	135
XIV. Sulfamides avec action additionnelle antipaludéenne. R. BEHNISCH	141
XV. Essais des sulfamides et composés voisins sur les animaux. G. DOMAGK	153
XVI. Thérapeutique chimique expérimentale de la lèpre et de la tuberculose. TH. WAGNER-JAUREGG	183
XVII. Biochimie du bacille de Koch et thérapeutique chimique expérimentale de la tuberculose. R. PRIGGE	203
XVIII. Ester de l'acide nitrobenzoïque en thérapeutique chimique. W. MEISER et F. SCHÖNHOFER	255
XIX. Recherches d'orientation en chimie thérapeutique au moyen des isomères de la N-Méthylacridone. S. NITZSCHE	265
XX. Sur la traitement par les sulfamides des maladies à Virus. W. KIKUTH	273
XXI. Le 2,2,2-trichloro-1,1-di-(4'-nitrophényl)-éthane en thérapeutique chimique du typus exanthématique. W. LORENZ	277
XXII. Sur les dérivés basiques substitués de la xanthone et de la thioxanthone. H. MAUSS	283
XXIII. Le Miracil, un nouvel agent de thérapeutique chimique contre la bilharziose de l'intestin. W. KIKUTH, R. GÖNNERT et H. MAUSS	289

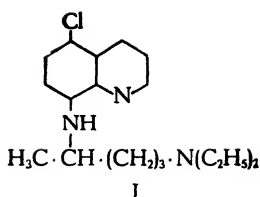
I. NEUE ANTIMALARIAMITTEL AUS DER GRUPPE HALOGENSUBSTITUIERTER CHINOLIN- VERBINDUNGEN

von
HANS ANDERSAG

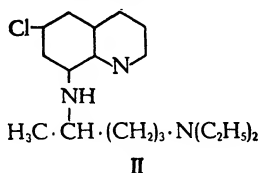
(Aus dem Wiss.-Chem. Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld)

Mit der Synthese des 6-Methoxy-8-diäthylaminoisopentylaminochinolins durch SCHULEMANN, SCHONHÖFER und WINGLER¹ im Jahre 1924 war zum ersten Mal ein künstlicher Stoff von Alkaloidcharakter aufgebaut worden, der sich bei der Bekämpfung der Malaria unter dem Namen Plasmochin als äußerst wertvoll erwiesen hat. Die zahlreichen Arbeiten der Folgezeit² basieren zum Großteil auf dem von den oben genannten Forschern aufgefundenen Prinzip der Verknüpfung eines heterocyclischen Kernes über eine am Ring sitzende Aminogruppe mit einer durch einen basischen Rest substituierten Seitenkette. Dasselbe Prinzip ist in dem zweiten synthetischen Malariamittel verwirklicht, das im Jahre 1930 von MIETZSCH und MAUSS³ hergestellt und zwei Jahre später unter dem Namen Atebrin in den Handel gebracht wurde. Waren im Plasmochin außer der basischen Seitenkette an weiteren Substituenten nur eine Methoxygruppe an derselben Stelle des Chinolinkernes wie im Chinin enthalten, so traten im Atebrin bereits weitere Feinheiten der Struktur zu Tage. In *m*-Stellung zum Ringstickstoff steht ein Chloratom. Für die spezifische Wirkung scheint das Halogen von größerem Einfluß zu sein als die gleichzeitig vorhandene Alkoxygruppe. Am Atebrin entwickelte KIKUTH⁴ seine Methode, die Wirksamkeit einer Verbindung bei der Vogel malaria in 2 Gruppen zu trennen. Die Kombination des ROEHLschen Versuches am Kanarienvogel mit der Prüfung an der Halteridieninfektion des Reisfinken erlaubte ihm zu unterscheiden, ob einer Verbindung Wirksamkeit gegen die Geschlechtsformen der Malariaparasiten, Gameten, oder gegen die ungeschlechtlichen Formen, Schizonten, zukommt. Plasmochin entspricht dem ersten Typus, Atebrin dem zweiten.

Bereits 1929 hatte SCHONHÖFER im Rahmen der Plasmochinarbeiten das 5-Chlor-8-diäthylaminoisopentylaminochinolin I hergestellt.



später KIKUTH die Verbindung einer erneuten Prüfung und fand sie gegen die Halteridieninfektion des Reisfinken wirkungslos. Demnach verhielt sie sich dem Atebrin weitgehend ähnlich. Anders lagen die Verhältnisse bei dem stellungsisomeren 6-Chlor-8-diäthylaminoisopentylaminochinolin II.

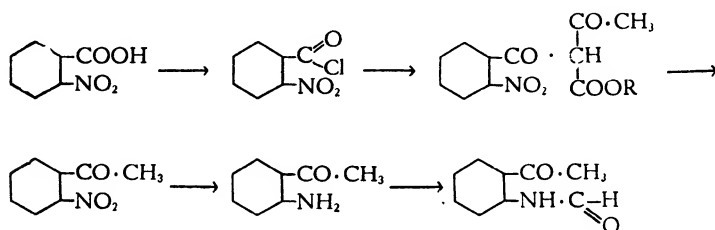


Dieses war gegen die Halteridieninfektion des Reisfinken besonders wirksam. Auf Grund dieser tierexperimentellen Ergebnisse erwarteten wir auch bei der menschlichen Malaria ein vom Plasmochin abweichendes Verhalten. Wir stell-

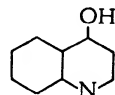
ten deshalb beide Verbindungen erneut her. Unter dem Namen „Merochin“ wurde das 5-Chlor-8-diäthylaminoisopentylaminochinolin I von ECKHARDT im Tanganyika Territory bei Malaria tropica geprüft. Die isomere 6-Chlorverbindung II erhielt den Namen „Chinalon“. Auch dieses Präparat wurde von ECKHARDT in Afrika bei Malaria tropica untersucht. Die weitgespannten Hoffnungen, die wir auf die beiden Produkte gesetzt hatten, wurden nicht erfüllt. Sie konnten Chinin oder Atebrin nicht ersetzen, aber auch gegenüber dem Plasmochin wiesen sie keine praktisch verwendbaren Vorteile auf, soweit eine Beurteilung bei den nicht zahlreichen, geprüften Fällen möglich ist.

Waren auch unsere ersten Erwartungen, die wir an die Halogenverbindungen der Chinoline geknüpft hatten, enttäuscht worden, so wurde die Forschung trotzdem zielbewußt fortgesetzt. Der Möglichkeiten gab es viele. Es galt, von den vielen jene auszuwählen und einer systematischen Bearbeitung zu unterziehen, die noch am ehesten Erfolg versprechen konnten. Chinin enthält den stärker basischen Anteil in der 4-Stellung des Kernes. Im Atebrin sitzt die basische Seitenkette in der analogen 9-Stellung des Acridinkernes. Es lag nahe, Chinolinverbindungen herzustellen mit basischen Substituenten in 4-Stellung. So elegant und wissenschaftlich interessant die Synthese des Dihydrochinins durch RABE⁵ einerseits und die synthetischen Arbeiten KAUFMANNs und RUZICKAs⁶ andererseits zum Aufbau chininähnlicher Verbindungen auch sind, für eine praktische Bearbeitung eines solchen Problems, bei dem es galt, möglichst viele Verbindungen auf verhältnismäßig einfachem Wege herzustellen und

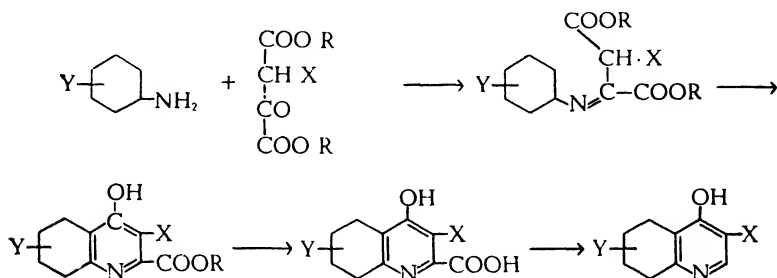
im Tierexperiment auszuwerten, waren sie zu umständlich. Andererseits wollten wir auch bewußt an dem einen Prinzip der Verknüpfung des Kernes mit der basischen Seitenkette festhalten, das bei Plasmodin und Atebrin in gleicher Weise erfolgreich gewesen war. Geeignete Ausgangsstoffe zur Durchführung der Verkettung des Chinolins mit dem basischen Rest mußten nach unseren Erfahrungen die 4-Halogenchinoline darstellen. Diese sind ihrerseits erhältlich aus den 4-Oxychinolinen mit Phosphorhalogeniden oder aus 4-Aminoquinolinen mit Nitrit in Halogenwasserstoffsäuren. Das 4-Oxychinolin war auf nachfolgend skizziertem Wege hergestellt worden:⁷



o-Nitrobenzoesäure führt über *o*-Nitrobenzoylchlorid, *o*-Nitrobenzoylacetessigester, *o*-Nitroacetophenon, *o*-Aminoacetophenon, *o*-Formamidoacetophenon in 6 Stufen zum 4-Oxychinolin. Die Weitläufigkeit eines solchen Verfahrens liegt auf der Hand. Substituierte *o*-Nitrobenzoesäuren sind zunächst schon schwierig zugänglich. Das *o*-Nitrobenzoylchlorid hatte uns wiederholt mit unliebsamen Explosionen überrascht, auch die weiteren Stufen verlaufen nicht immer glatt und eindeutig. Auf einem derartigen Wege kamen wir nicht weiter. Die Synthese der 4-Halogenchinoline über die entsprechenden Amine setzt die leichte Zugänglichkeit der letzteren voraus. Sie waren erhältlich durch Abbaureaktionen aus den Carbonsäuren. Diese konnten nach dem Verfahren von KAUFMANN über die Cyanchinolone aufgebaut werden.⁸ Auf so mühsame Weise war z. B. das 6-Methoxy-4-chlorchinolin aufgebaut worden. Einfacher liegen die Verhältnisse bei der Synthese in 2-Stellung substituierter Chinoline. Man kann nach KONRAD und LIMPACH aus Anilin und Acetessigester über das Anil bequem zum 2-Methyl-4-oxychinolin gelangen; auch substituierte Aniline und substituierte Acetessigester reagieren im allgemeinen glatt und die weitere Umsetzung mit Phosphoroxychlorid zu den entsprechenden 4-Chlorchinolinen bereitet keine Schwierigkeiten. Aber die aus letzteren mit aliphatischen Diaminen hergestellten basisch alkylierten 4-Aminoquinoline zeigen keine Wirkung bei der Vogel-malaria. Es bestehen hier offenbar große Unterschiede zwischen einer



Chinolinverbindung und einem Chinaldinderivat, bedingt durch die verschiedene Stabilität des in 2-Stellung belasteten Chinolinkernes. Unser Bemühen zur Auffindung einer brauchbaren Synthese von 4-Oxychinolinen mit freier α -Stellung wurde mit dem Bekanntwerden des Patentes von HOFFMANN-LA ROCHE⁹ zur Synthese von Kynurensäure erheblich erleichtert. Wir übertrugen das schöne Verfahren auf substituierte Aniline und substituierte Oxalessigester und haben so eine große Anzahl verschiedenartig substituierter „Kynurensäureester“ und daraus durch eine fast durchweg quantitativ verlaufende Verseifung und Decarboxylierung 4-Oxychinoline hergestellt.

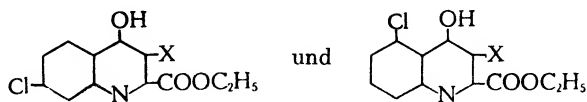


Darin bedeutet R = Alkyl; X = H, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkoxy und ähnlich; Y = Halogen, Alkyl, Alkoxy, Nitro, Acylamino usw.

Zu den einzelnen Stufen des Verfahrens ist folgendes zu bemerken: Das einfache Zusammengeben von aromatischem Amin und Oxal-essigester ohne Lösungsmittel in der ursprünglich von KONRAD und LIMPACH¹⁰ angegebenen Weise ist in etwas größerem Maßstabe unzweckmäßig. Unvollständige Umsetzung und die Bildung wertloser Nebenprodukte lassen sich dabei nicht vermeiden. Wir verfahren im allgemeinen so, daß wir beide Komponenten, in Eisessig gelöst, bei mäßiger Temperatur stehen ließen, das rohe Anil durch Verdünnen mit Wasser und Neutralisieren der Reaktionslösung zur Abscheidung brachten, in Äther oder Benzol lösten und durch Waschen mit stark verdünnter Säure und Lauge in der Kälte von nicht in Reaktion getretenen Ausgangsstoffen befreiten. In anderen Fällen bewirkten wir die Wasserabspaltung durch Kochen in Benzol, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, wobei wir das gebildete Reaktionswasser durch einen Wasserabscheider entfernten. Bei der Verwendung von Oxal-essigester ist es nicht erforderlich, diesen rein herzustellen, vielmehr genügt es, von der Kalium- oder Natriumverbindung oder dem Kupfersalz auszugehen. Der Ringschluß vollzieht sich glatt nach LIMPACH¹¹ durch Einbringen des Anils in ein auf 250° C erhitztes, indifferentes Lösungsmittel. Die gebildeten Kynurensäureester scheiden sich meist schon in der Hitze je nach dem angewandten Lösungsmittel

mehr oder weniger vollständig aus. Durch Kochen mit wässriger Natronlauge werden sie in kurzer Zeit verseift. Auf Zusatz von Säuren fallen die Kynurensäuren meist erst gallertartig oder amorph aus, werden jedoch beim kurzen Erwärmen kristallin. Beim Erhitzen für sich oder in einem geeigneten Verdünnungsmittel auf höhere Temperatur spalten die 4-Oxy-chinolin-2-carbonsäuren Kohlensäure ab und gehen in 4-Oxychinoline über. Diese bilden durch Sublimation gereinigt, farblose, kristallisierte Verbindungen, die in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich sind. Ihre Schmelzpunkte liegen teilweise höher als die Zersetzungspunkte der Carbonsäuren, aus denen sie entstanden sind. Die Umwandlung der 4-Oxy-chinoline in die 4-Chlor-chinoline vollzieht sich leicht durch Kochen mit einem Überschuß von Phosphoroxychlorid. Reinigung erfolgt durch Destillation im Vacuum. Der Austausch des Halogens gegen die basisch alkylierte Aminogruppe wird durchgeführt durch Erhitzen des 4-Halogenchinolins mit dem aliphatischen Diamin, dessen eine Aminogruppe primär ist, auf höhere Temperatur. Nach Beendigung der Umsetzung muß sich das Reaktionsgemisch in verdünnter Essigsäure vollständig lösen. Ist die 3-Stellung des Chinolinringes ebenfalls substituiert, so setzt man zur Erleichterung der Reaktion den Komponenten noch Phenol zu, wie es bei Acridinverbindungen üblich ist (DRP. 393 411). Die Reinsolierung der starken Basen gelingt am leichtesten durch Destillation unter stark vermindertem Druck. In Einzelfällen können die Verbindungen auch durch Umkristallisieren gereinigt werden. Sie bilden mit 2 Äquivalenten Säure neutrale Salze. Diese Salze sind in Wasser leicht löslich und mehr oder weniger leicht in kristallisierter Form erhältlich. Die Pikrate sind schwer löslich. Auf dem geschilderten Wege wurde eine große Anzahl in 4-Stellung basisch alkylierter Aminochinoline mit den verschiedensten Substituenten in den anderen Stellungen des Chinolinringes hergestellt und auf Wirkung bei Vogel malaria geprüft. Auf die Herstellung erhielten ANDERSAG, BREITNER und JUNG¹² ein Patent. Als die wertvollsten Produkte wurden durch die Untersuchungen von KIKUTH die Derivate des 7-Chlorchinolins herausgeschält. Auf ihre Synthese soll deshalb im folgenden näher eingegangen werden.

Behandelt man *m*-Chloranilin mit Oxalessigester oder auch mit einem anderen Oxalester, wie Oxalpropionsäureester, und tropft die entstandenen Anile in ein auf etwa 250° erhitztes indifferentes Lösungs- oder Verdünnungsmittel, so erhält man ein Gemisch zweier Verbindungen



mit dem Chloratom in 7- bzw. 5-Stellung. Im Falle des Oxalessigesters ($X=H$) überwiegt die Bildung des 7-Chlorproduktes bei weitem, so daß einmaliges Umkristallisieren des Gemisches den 7-Chlorkynurensäureester vom Schmelzpunkt $251^{\circ}C$ rein liefert. Aus dem nach Abtrennung der Hauptmenge der 7-Chlorverbindung übrig bleibenden Gemisch wird über ein schwer lösliches Sulfat der 5-Chlorkynurensäureester vom Schmelzpunkt $200^{\circ}C$ erhalten. Im Falle des Oxalpropionsäureesters ($X=CH_3$) ist das Verhältnis der Isomeren zu Ungunsten der 7-Chlorverbindung verschoben. Es beträgt fast unabhängig von den beim Ringschluß angewandten Bedingungen 7-Chlor : 5-Chlor = 3:2. Hier muß man zur Reinisolierung eine chemische Trennung einschalten. Einfaches Umkristallisieren führt im allgemeinen nicht zum Ziele. Glücklicherweise sind die chemischen Eigenschaften der beiden Isomeren so verschieden, daß eine scharfe Trennung sich einfach durchführen läßt. Löst man das Gemisch in Alkohol und setzt konzentrierte Salzsäure zu, so fällt die 7-Chlorverbindung in Form des in Alkohol schwer löslichen Hydrochlorids aus. Der regenerierte freie Ester schmilzt bei $226^{\circ}C$. Die 5-Chlorverbindung wurde zuerst auf folgendem Wege rein isoliert: Das Rohgemisch wurde durch Kochen mit wäßriger Natronlauge verseift, die Rohsäure in Bariumhydroxydlösung gelöst und erwärmt. Dabei schied sich das Bariumsalz der 3-Methyl-4-oxy-5-chlorchinolin-2-carbonsäure aus. Rückveresterung lieferte den Äthylester der 5-Chlorverbindung rein vom Schmelzpunkt 218° . Bei der Trennung im präparativen Maßstab wurde das Isomerengemisch, in Alkohol suspensiert, mit Salzsäuregas behandelt. Das vom ausgeschiedenen Hydrochlorid des 3-Methyl-4-oxy-7-chlor-chinolin-2-carbonsäureesters befreite alkoholische Filtrat ergab, mit Wasser und Natriumacetat versetzt, eine Fällung des rohen 3-Methyl-4-oxy-5-chlorchinolin-2-carbonsäureesters, der nach einmaligem Umlösen aus Alkohol praktisch rein anfiel.

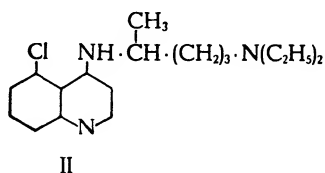
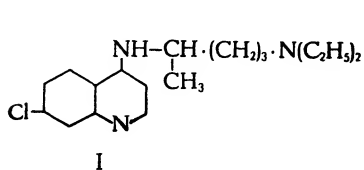
Die weitere Verarbeitung der auf die angeführte Weise getrennten Ester auf die 4-Chlorchinolinverbindungen wurde nach allgemein üblichen Methoden in der bereits früher erwähnten Art durchgeführt. Nachstehend bringen wir eine Zusammenstellung der Zwischenprodukte mit Schmelzpunkten und Siedepunkten, getrennt nach Derivaten des 7-Chlor- und des 5-Chlorchinolins:

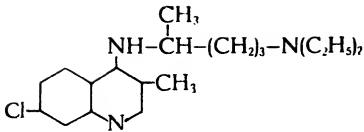
4-Oxy-7-chlorchinolin-2-carbonsäureäthylester	F. $251^{\circ}C$
4-Oxy-7-chlorchinolin-2-carbonsäure	F. $292^{\circ}C$
4-Oxy-7-chlorchinolin	F. $274^{\circ}C$
4-7-Dichlorchinolin	Kp. 125°
3-Methyl-4-oxy-7-chlorchinolin-2-carbonsäureäthylester	F. $226^{\circ}C$
3-Methyl-4-oxy-7-chlorchinolin-2-carbonsäure	F. $266^{\circ}C$
3-Methyl-4-oxy-7-chlorchinolin	F. $320^{\circ}C$
3-Methyl-4-7-dichlorchinolin	Kp. _{5-5,5} 150°
4-Oxy-5-chlorchinolin-2-carbonsäureäthylester	F. $200^{\circ}C$

4-Oxy-5-chlorchinolin-2-carbonsäure	F.291° C
4-Oxy-5-chlorchinolin	F.259° C
4-5-Dichlorchinolin	Kp _{5,15} 134°
3-Methyl-4-oxy-5-chlorchinolin-2-carbonsäureäthylester	F.218° C
3-Methyl-4-oxy-5-chlorchinolin-2-carbonsäure	F.249° C
3-Methyl-4-oxy-5-chlorchinolin	F.266° C
3-Methyl-4-5-dichlorchinolin	Kp ₃ 146°
	F. 74° C

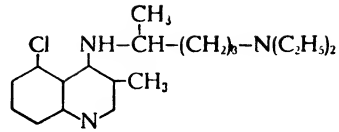
Zur Konstitutionsermittlung der Verbindungen wäre zunächst folgendes zu bemerken: Aus Metasubstitutionsprodukten des Anilins entstehen beim Chinolinringschluß 7- und 5-Substitutionsprodukte nebeneinander. Es hängt weitgehend von den anderen Substituenten ab, welche Stellung bevorzugt wird. Es wäre verfehlt, anzunehmen, daß in 7-Stellung substituierte Chinoline stets überwiegen. Bekanntlich entsteht z. B. aus *m*-Nitranilin bei der Chinolinsynthese nach SKRAUP das 7-Nitrochinolin in weit geringerer Menge als das 5-Nitrochinolin. Ein exakter Konstitutionsnachweis der entstandenen neuen Verbindungen ist demnach unerläßlich, um vor Irrtümern sicher zu sein. Er kann entweder durch Oxydation oder durch Reduktion erbracht werden. Im einzelnen gingen wir wie folgt vor: Im Dichlorchinolin vom Schmelzpunkt 93° ließ sich das 4-Chloratom durch Reduktion entfernen. Nitrierung des entchlorten Produktes ergab 7-Chlor-8-nitrochinolin vom Schmelzpunkt 186° C¹³. Dadurch ist der Ort des zweiten Chloratoms in 7-Stellung bewiesen. Völlig analog wurde aus dem isomeren Dichlorchinolin vom Schmelzpunkt 118° 5-Chlor-8-nitrochinolin mit dem Schmelzpunkt 136° C¹² erhalten. Damit war für das zweite Chloratom die 5-Stellung sichergestellt. Bei den 3-Methyl-substituierten Verbindungen wurde der Konstitutionsbeweis durch Oxydation der 3-Methyl-4-oxy-7-chlorchinolin-2-carbonsäure vom Schmelzpunkt 266° mit Kaliumpermanganat erbracht. Es resultierte 2-Amino-4-chlorbenzoesäure vom Schmelzpunkt 234° C. Damit war in dieser Verbindung wie in dem daraus hergestellten 3-Methyl-dichlorchinolin vom Schmelzpunkt 87° die Stellung des Chloratoms erwiesen. Für das bei 74° schmelzende isomere 3-Methyl-dichlorchinolin blieb dadurch zwangsläufig als Ort für das Chloratom die 5-Stellung übrig.

Aus den Dichlorverbindungen stellten wir durch Umsetzen mit 2-Amino-5-diäthylaminopentan folgende 4 Verbindungen her:



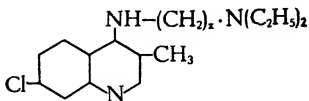


III



IV

Davon erwiesen sich I und III bei der Prüfung gegen Vogel malaria als stark wirksam. Das 4-Diäthylaminoisopentylamino-7-chlorchinolin (I) schmilzt bei 88° . Es titriert sich mit Salzsäure zweibasisch. Da aber das Hydrochlorid wenig Neigung zur Kristallisation zeigte, andererseits bei der Verwendung einer hochmolekularen Säure zur Salzbildung die Gefahr bestand, daß das Präparat bei oraler Darreichung nicht genügend resorbiert würde, suchten wir nach einer anderen, niedrig molekularen Säure, deren Salz diese Übelstände nicht aufwies. In der 2-4-Dioxybenzoesäure, der β -Resorcylsäure, fanden wir eine geeignete Verbindung. Diese Säure ist in den fraglichen Dosen pharmakologisch harmlos. Das Salz mit 4-Diäthylaminoisopentylamino-7-chlorchinolin ist nicht hygroskopisch und eignet sich gut zur Herstellung von Tabletten. Von der verwendeten Säure (β -Resorcylsäure) und Chinin wurde der Name der Substanz hergeleitet. Unter der Bezeichnung „Resochin“ wurde das Salz des 4-Diäthylaminoisopentylamino-7-chlorchinolins mit 2-4-Dioxybenzoesäure klinisch geprüft. Im Tierexperiment ebenso wirksam ist Verbindung III, das 3-Methyl-4-diäthylaminoisopentylamino-7-chlorchinolin. Das Produkt erhielt den Prüfungsname „Sontochin“ im Anklang an Schizonten, gegen die es wirksam zu sein versprach. In dieser



Reihe wurden auch mehrere Homologe hergestellt. In der Tabelle sind einige Verbindungen zusammengestellt mit den bei Vogel malaria ermittelten Zahlen.

x	G	W	J
2	1/100	1/200 — 1/400	2 — 4
3	1/400	1/200 — 1/800	8
4	1/100	1/400 — 1/3000	8
5	1/400	1/400 — 1/3000	8
6	1/100	1/100 — 1/800	8

In der ersten Reihe unter x steht die Anzahl der in der Seitenkette vorhandenen Methylengruppen, in der zweiten Reihe unter G die von 20 g Kanarienvogel eben noch vertragene Menge Substanz in

Gramm, in der dritten Reihe unter W die ebenfalls in Gramm ausgedrückte eben noch wirksame Menge Substanz und in der vierten Reihe unter J der aus G und W berechnete Quotient, der chemotherapeutische Index.

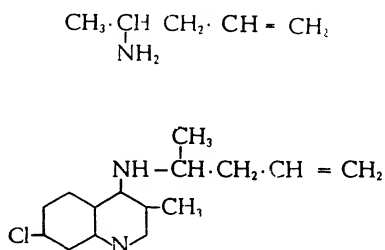
Daraus geht hervor, daß die Kettenlänge der basischen Seitengruppe von einer bestimmten Länge ab von keinem besonderen Einfluß zu sein scheint. Die isomeren Verbindungen II und IV mit dem Chloratom in 5-Stellung sind gegen die Vogelmalaria praktisch wirkungslos.

Es soll noch kurz eingegangen werden auf einige Nebenprodukte, die bei der Herstellung des 3-Methyl-4-diäthylaminoisopentylamino-7-chlorchinolins „Sontochin“ entstehen. Die Umsetzung des 3-Methyl-4-7-dichlorchinolins mit 2-Amino-5-diäthylaminopentan vollzieht sich besonders glatt in Gegenwart von Phenol. Die aliphatische Komponente wird dabei im Überschuß angewandt. Infolgedessen kann bei der Aufarbeitung ein Teil der Base wiedergewonnen werden. Daneben kann noch ein niedrig siedender Anteil isoliert werden, der aus dem 2-Amino-5-diäthylaminopentan durch

Abspaltung von Diäthylamin entstanden ist, wahrscheinlich Pentenylamin. Analog findet sich neben anderen nicht näher untersuchten Verbindungen in der höher siedenden, schwach basischen Fraktion eine Base der Zusammensetzung $C_{15}H_{17}N_2Cl$, die sich von dem normalen Hauptprodukt der Umsetzung durch einen Mindergehalt an 1 Mol Diäthylamin unterscheidet und wahrscheinlich 3-Methyl-4-isopentylamino-7-chlorchinolin darstellt. Die Verbindung war im Tierversuch ohne Wirkung.

Die im wesentlichen im DRP. 683 692 niedergelegten Erkenntnisse konnten bisher infolge des Krieges nicht veröffentlicht werden. Sie stellen das Resultat einer Gemeinschaftsarbeit mit BREITNER und JUNG dar. Über weitere Ergebnisse, insbesondere über teilweise hochwirksame andere Halogenverbindungen aus dieser Reihe, beabsichtigen die Genannten später nach Abschluß der Versuche zu berichten. Inzwischen sind die Verbindungen auch in anderen Ländern studiert worden und die unseren Produkten Resochin und Sontochin entsprechenden Verbindungen sind dort unter verschiedenen Namen zur ausgedehnten klinischen Anwendung gelangt.

Zusammenfassung: Basischsubstituierte Aminohalogenchinoline werden beschrieben und es wird auf ihre Malariawirkung hingewiesen.



LITERATURANGABE:

¹ W. SCHULEMANN, F. SCHONHOFER u. A. WINGLER, *Klin. Wschr.*, **11**, 9, 381 [1932]. W. KIKUTH u. F. SCHONHOFER, *Münchener med. Wschr.* **8**, 304 [1935].

² Eine Zusammenstellung der wichtigsten Literatur findet sich in der unter 1) zitierten Arbeit von SCHULEMANN, SCHONHOFER u. WINGLER.

³ H. MAUSS u. F. MIETZSCH, *Klin. Wschr.* **12**, 1270 [1933].

⁴ W. KIKUTH, *Dtsch. med. Wschr.* **14**, 530 [1932].

⁵ P. RABE, W. HUNTENBERG, A. SCHULTZE u. G. VOLGER, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **64**, 2487 [1931].

⁶ A. KAUFMANN, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **46**, 1823 [1913]. — L. RUZICKA, *Helv. chim. Acta* **4**, 486 [1921]. — L. RUZICKA, C. F. SEIDEL u. FR. LIEBL, *Helv. chim. Acta* **7**, 995 [1924].

⁷ R. CAMPS, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **34**, 2709 [1901].

⁸ A. KAUFMANN u. H. PEYER, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **45**, 1807 [1912]. — A. KAUFMANN, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **51**, 116 [1918].

⁹ DRP. 575534.

¹⁰ M. KONRAD u. L. LIMPACH, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **20**, 944 [1887].

¹¹ L. LIMPACH, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **64**, 969 [1931].

¹² DRP. 683692.

¹³ E. FOURNEAU, M. u. Mme TREFOUEL u. A. WANCOLLE, *Bull. Soc. chim.* **47**, 749 [1930].

II. SONTOCHIN, EIN NEUES MALARIAHEILMITTEL von WALTER KIKUTH

(Aus dem Chemotherapeutischen Institut d. Bayer-Forschungsstätten,
Wuppertal-Elberfeld)

Die Entdeckung der beiden synthetischen Malariamittel Plasmochin und Atebrin ist ohne Zweifel der größte Fortschritt der beiden letzten Jahrzehnte auf dem Gebiete der Malariaforschung. Abgesehen von den vielen neuen Ergebnissen und Anregungen, die mittelbar und unmittelbar aus ihrer Anwendung entsprungen, ist der Nutzen dieser neuen Medikamente für die Prophylaxe und Therapie der Malaria von außergewöhnlicher Bedeutung. Sie haben uns nicht nur vom Chinin unabhängig gemacht, sondern besitzen darüber hinaus noch eine Reihe von besonderen Vorzügen, die uns die Möglichkeit geben, den Kampf gegen die Malaria jetzt viel erfolgreicher zu führen als bisher. Bereits vor dem Kriege wurden Atebrin und Plasmochin von Jahr zu Jahr in steigendem Maße mit ausgezeichnetem Erfolg angewandt. Liegen doch über die Behandlung der Malaria mit den synthetischen Mitteln in diesem kurzen Zeitraum seit ihrer Entwicklung weit über 2000 wissenschaftliche Veröffentlichungen vor.

Trotz dieses großen Erfolges haben wir auch in den letzten Jahren die Bestrebungen, zu einer weiteren Verbesserung der Malariatherapie zu gelangen, intensiv fortgeführt. Mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln und den von uns ausgearbeiteten Testmethoden haben wir in der verflonnenen Zeit eine große Anzahl neuer synthetischer Substanzen auf ihre Malariawirkung untersucht. Das Ergebnis dieser umfangreichen systematischen Arbeit ist die Auffindung eines neuen Malariamittels, das in seinen therapeutischen Eigenschaften dem Atebrin sehr ähnlich ist, sich jedoch durch verschiedene Vorzüge von diesem unterscheidet, so daß es wohl berechtigt ist, von einem Fortschritt in der Malariatherapie zu sprechen. Diese Substanz hat den vorläufigen Namen *S o n t o c h i n* erhalten. Über ihre chemotherapeutischen Eigenschaften soll hier kurz berichtet werden.

Sontochin ist das 3-Methyl-4-diäthylamino-isopentylamino-7-chlorchinolin. Das Hydrochlorid dieser Substanz ist ein nahezu farbloses Kristallpulver, das sich leicht in Wasser löst und bitter schmeckt. Das Sontochin ist von H. ANDERSAG unter Mitarbeit von ST. BREITNER und H. JUNG in dem von F. SCHÖNHOFER geleiteten wissenschaftlich-chemischen Laboratorium des früheren I.G.-Werkes W. Elberfeld synthetisch hergestellt und mir erstmalig im Mai 1937 für die chemotherapeutische Prüfung übergeben worden.

Die biologische Analyse des Sontochins wurde mit Hilfe derjenigen Testmethoden durchgeführt, die mir seinerzeit bei der Entwicklung des Atebrins zur Verfügung standen, bzw. die von mir ausgearbeitet wurden und mir die Möglichkeit gaben, im Labor Substanzen von plasmochinartiger Wirkung von solchen von chininähnlicher zu unterscheiden. Es handelt sich hierbei um den von ROEHL¹ ausgebauten Modellversuch der Vogel malaria und das von mir² in Ergänzung hierzu eingeführte Testmodell der Haemoproteus-Infektion der Reisfinken.

Die Technik des Roehl'schen Versuches, die mehrfach an anderer Stelle beschrieben worden ist, soll hier nur ganz kurz gestreift werden. Gesunde Kanarienvögel werden mit plasmodienhaltigem Blut (*P. relictum* oder *P. cathemerium*) intramuskulär infiziert und vom Tage der Überimpfung an 6 Tage hintereinander behandelt. Den Tieren wird das in Lösung befindliche Medikament peroral mit einer Schlundsonde verabreicht, so daß sie nicht in der Lage sind, nennenswerte Mengen der eingeführten Substanz wieder auszuspeien. Diese Methode erlaubt daher eine ganz exakte Dosierung. Während bei den Kontrollen regelmäßig am 5. Tage nach der Überimpfung Parasiten mikroskopisch nachgewiesen werden können, bleibt das Blut bei den mit wirksamen Dosen behandelten Tieren entweder überhaupt frei, oder aber die Plasmodien erscheinen erst zu einem viel späteren Zeitpunkt. Diejenigen Tiere, die parasitenfrei bleiben, können nach einiger Zeit erfolgreich reinfiziert werden, was dafür spricht, daß eine vollkommene Vernichtung der Parasiten stattgefunden hat. Wir sprechen in solchen Fällen von einer chemotherapeutischen Heilung. Erscheinen die Parasiten erst am 10. Tage nach der Überimpfung oder später, so bezeichnen wir das als Wirkung. Eine geringere Zeit der Verzögerung im Erscheinen der Plasmodien wird als Spürwirkung angesehen.

Die Verträglichkeit des stomachal verabreichten Sontochins bei Kanarienvögeln ist etwas geringer als die des Atebrins. In absoluten Zahlen stimmen die tödliche und eben noch verträgliche Dosis bei beiden Medikamenten nahezu überein. 1/100 Sontochin*) /20 g Vogel ist die tödliche Dosis, 1/150 Substanz/20 g Vogel ist in der Regel verträglich, wenn die Dosen an 6 aufeinanderfolgenden Tagen täglich verabreicht werden.

Bei der Behandlung der Vogel malaria im Roehl'schen Test erweist sich das Sontochin noch in einer Verdünnung von 1/1500 (1 ccm/20 g Vogel) als wirksam, während 1/3000 nicht immer eine volle Wirkung erkennen läßt. Noch bei 1/6000 ist gelegentlich eine Einwirkung auf den Infektionsverlauf festzustellen, wenn man ihn mit dem der Kon-

*) $1/100 = 1/100 \text{ g pro ccm Lösung} = 10 \text{ mg Substanz}$
 $1/150 = 1/150 \text{ g pro ccm Lösung} = 6,7 \text{ mg Substanz}$

trollen vergleicht. Die Parasiten sind dann zwar vom ersten Untersuchungstag ab nachweisbar, sie bleiben aber spärlich und die Krankheit als solche verläuft sehr viel milder. Eine Dosis von 1/100 wird hin und wieder von den Vögeln vertragen, sie reicht dann oft aus, um eine vollkommene Heilung herbeizuführen, so daß derartige Tiere einige Wochen später mit Erfolg reinfiziert werden können. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die zusammengefaßten Ergebnisse eines solchen Versuches mit den verschiedensten Sontochinverdün- nungen.

Tabelle 1.

Dosis	Tage nach der Überimpfung						positiv erst am	Reininfektion nach 30 Tagen; positiv
	5	6	7	8	9	10		
1/100	—	—	—	—	—	—	—	
1/100	intercurrent gleich zu Beginn gestorben							
1/200	—	—	—	—	—	—	19. Tag	
1/200	—	—	—	—	—	—	21. Tag	
1/400	—	—	—	—	—	—	17. Tag	
1/400	—	—	—	—	—	—	26. Tag	
1/800	—	—	—	—	—	—	16. Tag	
1/800	—	—	—	—	—	—	15. Tag	
1/1500	—	—	—	—	—	—	12. Tag	
1/1500	—	—	—	—	—	—	16. Tag	
1/3000	(+)	(+)	(+)	+				
1/6000	(+)	(+)	+	++++				
1/6000	+	+	+	++				
Kontr. 1	+	++	+++	+++				
Kontr. 2	+	++	+++	+++				

Vergleicht man in absoluten Zahlen die Wirkung des Sontochins mit der des Atebrins, so stimmen sie nahezu überein, allerdings ist anscheinend Atebrin etwas stärker wirksam, da noch bei einer Verdünnung von 1/3000 fast immer eine deutliche Beeinflußbarkeit auf die Parasiten zu erkennen ist, während Chinin bei einer annähernd gleichen Verträglichkeit höchstens bis zu einer Verdünnung von 1/400 eine Wirkung aufweist.

Bei der Haemoproteusinfektion der Reisfinken handelt es sich um Blutparasiten, die im Gegensatz zu den Plasmodien der Menschen- und Vogel malaria nur in Form geschlechtlich differenzierter Zellen (Gameten) in den peripheren Kreislauf gelangen, während die ungeschlechtliche Entwicklung und Vermehrung in den Endothelzellen der inneren Organe, hauptsächlich in der Lunge und Niere, stattfindet. Im lebenden Tier lassen sich deshalb bei der mikroskopischen

Blutuntersuchung nur die weiblichen und männlichen Gameten nachweisen, während die Auffindung der ungeschlechtlichen Formen auf Schwierigkeiten stößt und nur durch eine Durchmusterung der inneren Organe möglich ist. Aber auch dann lassen sie sich nur schwer auffinden, namentlich wenn es sich um chronische Infektionen handelt, bei denen sie nur spärlich vorhanden sind. Anscheinend vollzieht sich bei latenten Infektionen die Vermehrung der in den Endothelzellen befindlichen ungeschlechtlichen Formen, aus denen die im Blut kreisenden Gameten hervorgehen, nur in engen Grenzen.

Eine künstliche Übertragung der Blutinfektion von kranken auf gesunde Vögel, wie sie bei der Malaria möglich ist, gelingt bei der Haemoproteusinfektion nicht, da die im Blut vorkommenden Gameten nicht vermehrungsfähig sind. In der Natur wird die Krankheit durch Lausfliegen übertragen, in welchen die Gameten eine Entwicklung und Vermehrung durchmachen. Die Züchtung und Haltung der Lausfliegen unter Laboratoriumsverhältnissen ist aber äußerst schwierig, und eine Nachahmung der natürlichen Übertragung ist bei Reisfinken experimentell noch nicht geglückt. Es werden deshalb für chemotherapeutische Versuche ausschließlich Reisfinken benutzt, die sich schon im Nest mit *Haemoproteus* infiziert haben und bei denen diese Krankheit in chronischer Form noch fortbesteht. Durch den Befund der Gameten im Blut ist es verhältnismäßig leicht, das Vorhandensein einer solchen latenten Infektion nachzuweisen.

Werden latent infizierte Reisfinken mit Gameten im Blut mit wirksamen Plasmochindosen behandelt, so verschwinden innerhalb weniger Tage die geschlechtlich differenzierten Parasiten. Das Blut bleibt etwa 10—14 Tage parasitenfrei, aber nach Ablauf dieser Zeitspanne treten mit Regelmäßigkeit erneut Gameten auf, die sich aus den durch das Medikament nicht beeinflussten Schizonten entwickeln müssen.

Im Gegensatz zum Plasmochin sind Chinin und Atebrin vollkommen wirkungslos auf die Haemoproteusgameten, ebenso wie auf die Halbmonde der Malaria tropica, selbst wenn sie in größeren Dosen gegeben werden. Genau so wie das Chinin und Atebrin verhält sich nun das Sontochin. Auch dieses neue Malariamittel ist nicht imstande, die Gameten des *Haemoproteus* in irgendeiner Weise zu beeinflussen. Um den Beweis einer Schizontenwirkung für das Sontochin zu erbringen, wurde in Anlehnung an meine frühere Versuchsanordnung eine Kombinationsbehandlung mit Plasmochin und Sontochin bei der Haemoproteusinfektion durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Versuches sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Die Reisfinken, die Sontochin in großen Dosen 1/200 bzw. 1/400 an vier oder sechs Tagen hintereinander erhalten hatten, zeigten, wie zu erwarten war, keine Veränderungen des parasitären Blutbildes. Die Zahl der Gameten blieb während einer zweiwöchigen Beobachtungszeit konstant. Plasmochin in der Dosierung 1/6000 4× oder 1/12000 6× hintereinander gegeben, bewirkte ein vorübergehendes

Tabelle 2.

Dosis	vor der Behandlung									Rezidive innerhalb von 14 Tagen
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Sontochin										
1/200 4×	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
1/400 6×	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Plasmochin										
1/6000 4×	+	-	-	-	-	-	-	-	-	am 13. Tag
1/12000 6×	+	-	-	-	-	-	-	-	-	am 12. Tag
1/12000 6×	+	-	-	-	-	-	-	-	-	am 13. Tag
Kombination: Plasmochin 1/6000 4×	}	+	-	-	-	-	-	-	-	_____
anschließend Sontochin 1/200 4×										
Plasmochin 1/12000 6×	}	+	-	-	-	-	-	-	-	_____
gleichzeitig mit Sontochin 1/400 6×										
Plasmochin 1/12000 6×	}	+	-	-	-	-	-	-	-	_____
gleichzeitig mit Sontochin 1/400 6×										

Verschwinden der Gameten aus dem Kreislauf, die aber spätestens am 13. Tage nach Beginn der Behandlung in geringerer Zahl wieder aufraten. Bei der Kombinationsbehandlung, bei der das Sontochin entweder anschliesend an das Plasmochin bzw. gleichzeitig verabreicht wurde, traten innerhalb der zweiwöchigen Beobachtungszeit die Gameten nicht wieder im Blut auf. Verabreicht man dagegen schwächere Dosen, wie andere Versuche zeigten, so kann man nach einer gewissen Zeit wieder Rezidive beobachten, die aber im Vergleich zu den Kontrollen immer sehr viel später zur Auslösung kommen.

Aus diesen Behandlungsergebnissen bei der Haemoproteusinfektion konnte ich auch diesmal die Schlußfolgerung ziehen, daß das Sontochin auf die in den Endothelien der inneren Organe befindlichen Teilungsstadien einwirken müsse und so die Bildung neuer Gameten verhindert, daß es also dem Atebrin entspricht. Bei der Behandlung der menschlichen Malaria hat sich diese Annahme auch insofern als

richtig erwiesen, als sich das Sontochin vorwiegend auf die Schizonten als wirksam erwies.

In kausalprophylaktischer Beziehung ist jedoch das Sontochin ebenso unwirksam wie Chinin oder Atebrin, denn bei den von uns durchgeführten Versuchen hatte das Sontochin weder eine Wirkung auf die Sporozoiten noch auf die aus ihnen hervorgehenden endothelialen Entwicklungsstadien der Vogelplasmodien. Auch eine Verhinderung der Gametengeißelung, wie sie mit Plasmochin unter besonderen Versuchsbedingungen möglich ist, läßt sich mit Sontochin nicht erreichen.

Ebenso unwirksam ist das Sontochin auf andere Blutprotozoen, wie Piroplasmen, Trypanosomen und Leishmanien.

Das Sontochin wurde auf Grund meiner chemotherapeutischen Ergebnisse von HECHT einer grundlegenden pharmakologischen Prüfung unterzogen. Es erwies sich als besonders verträglich und hatte nur eine sehr geringe kumulative Wirkung.

Ende 1937 wurde Sontochin SIOLI übergeben, der es bei seinen mit Malaria tertiana infizierten Paralytikern auf Wirksamkeit und Verträglichkeit prüfte. SIOLIs Behandlungsversuche verliefen so vielversprechend, daß das Präparat zur weiteren Prüfung auf breitester Basis im Februar 1939 MÜHLENS am Hamburger Tropeninstitut übergeben werden konnte, der die Untersuchungen gemeinsam mit MENCK und MOHR durchführte.

Außerdem bekamen im September 1939 ROSE und SAGEL das Präparat und schließlich erhielten 1942 HAUER und FISCHER von der H. S. I. die Aufforderung, auf Grund eigener therapeutischer Versuche zur Frage der Brauchbarkeit des neuen Malariaheilmittels Stellung zu nehmen. Als letzter wurde dann SCHULEMANN 1942 von der H. S. I. zu therapeutischen Versuchen herangezogen.

Inzwischen liegen bereits Erfahrungen an mehreren hundert Kranken vor. Die auf Grund unserer experimentellen Arbeiten gehegten Erwartungen haben sich voll und ganz erfüllt. Das Sontochin hat sich als ein Malariaheilmittel erwiesen, das in therapeutischer Hinsicht dem Atebrin nicht nachsteht, sich durch eine besonders gute Verträglichkeit auszeichnet und zugleich den großen Vorteil besitzt, farblos zu sein. Ebenso wie das Atebrin ist es vorwiegend ein Schizontenmittel, d. h. ohne Einfluß auf die Gameten der Malaria tropica. Kausalprophylaktisch ist Sontochin ebenso unwirksam wie alle anderen bisherigen Malariamittel, aber auf Grund seiner therapeutischen Eigenschaften läßt sich ebenso wie mit Atebrin eine erfolgreiche klinische Prophylaxe durchführen.

LITERATURANGABE:

¹ W. ROEHL, Arch. Schiffs-Tropen-Hyg. 30, Beih. 3, 1 [1926].

² W. KIKUTH, Dtsch. med. Wschr. 1932, 550; Zbl. Bakteriол. Parasitenkunde Infektionskrankh. Abt. I, Orig. 127, Beih. 1-3, 172 [1932].

III. ACRIDINVERBINDUNGEN ALS MALARIAMITTEL

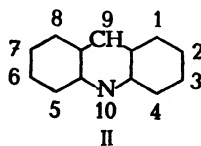
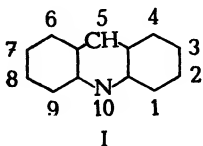
von

FRITZ MIETZSCH und HANS MAUSS

(Aus dem Wiss.-Chem. Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld.)

Die von den Chemikern MAUSS und MIETZSCH gemeinsam mit dem Mediziner KIKUTH durchgeführten Arbeiten über basisch alkylierte Acridinderivate, die 1930 zur Synthese des Atebrin (in der Literatur auch als Mepacrine, Quinacrine und Acrichin bekannt) führten, sind infolge der großen praktischen Bedeutung für die Malaria-behandlung von vielen Seiten fortgesetzt worden; in neuerer Zeit hat der Aufbau ähnlich konstituierter Chinolinverbindungen die als Sontochin (Novaquine) und Resochin (Chloroquine) bezeichneten Heilmittel ergeben. Da inzwischen eine große Zahl von Einzelergebnissen aus der Acridinreihe bekannt geworden sind, kann es sich in der vorliegenden Zusammenfassung nur darum handeln, einiges über die geschichtliche Entwicklung unserer Arbeiten zu berichten und unter Verzicht auf die vollständige Aufzählung aller von uns hergestellten Verbindungen an der Hand einiger tabellarischer Übersichten gewisse Gesetzmäßigkeiten zu erläutern.

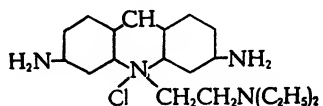
Die Bezifferung der Substituenten im Acridinring wird leider noch nicht einheitlich gehandhabt. Neben der in der englisch-amerikanischen Literatur angewendeten Zählungsweise gemäß Schema I besteht die BEILSTEINs Handbuch der organischen Chemie zugrunde gelegte Zahlenggebung gemäß Schema II, die vorwiegend in Deutschland benutzt wird.



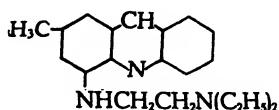
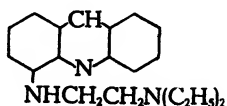
Je nach der möglichen Schreibweise der Formel als Bild und Spiegelbild ergeben sich für das Atebrin entsprechend der Bezifferung

nach BEILSTEIN die Bezeichnungen 2-Methoxy-6-chlor-9(α -diäthylamino- δ -pentyl)-aminoacridin und 3-Chlor-7-methoxy-9-(α -diäthylamino- δ -pentyl)-aminoacridin, nach der angelsächsischen Bezifferungsart dagegen die Bezeichnung 2-Chlor-7-methoxy-5-(α -diäthylamino- δ -pentyl)-aminoacridin und 3-Methoxy-8-chlor-5-(α -diäthylamino- δ -pentyl)-aminoacridin. Wir werden uns im folgenden der BEILSTEIN'schen Zählungsweise bedienen.

In den Arbeiten von SCHULEMANN, SCHONHOFER und WINGLER war das neuartige Prinzip der basischen Alkylierung von Amino-chinolinen angewandt worden und hatte zum Plasmochin geführt. Es lag nahe, das Prinzip auf die Acridinreihe zu übertragen, zumal bereits mehrere Acridinderivate therapeutische Bedeutung erlangt hatten. Unter ihnen war zweifellos das Trypaflavin am interessantesten und unsere Arbeit begann dementsprechend damit, im Trypaflavin die CH_3 -Gruppe am Ring-Stickstoffatom (in 10-Stellung) durch den Diäthylaminoäthyl-Rest zu ersetzen. Das so erhaltene neue Präparat zeigte bei der Untersuchung durch ROEHL wohl gegenüber dem Trypaflavin eine mäßige Entgiftung und gute Trypanosomen-Wirkung, aber keine Malariawirkung.

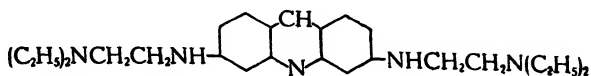


Der wesentliche Unterschied dieser Verbindung gegenüber dem Plasmochin bestand wohl darin, daß es sich in einem Falle um eine quartärnäre Ammoniumverbindung, im anderen Falle um ein tertiäres Amin handelte. In starker Anlehnung an die Konstitution des Plasmochins wurden daher zwei basisch alkylierte 4-Aminoacridine dargestellt:



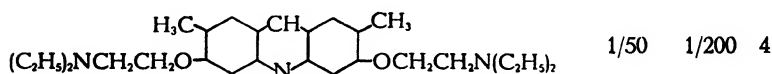
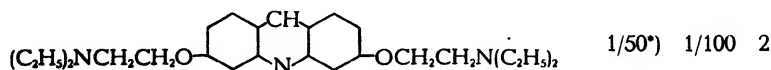
Beide Verbindungen zeigten ebenfalls keine Malariawirkung.

Der andere vom Trypaflavin ausgehende Weg war der, die basische Alkylierung in die aromatischen Aminogruppen der 3- und 6-Stellung zu verlegen. Um zu diesen Verbindungen zu gelangen, wurde es als zweckmäßig gefunden, das bereits von BENDA durch Erhitzen von 3,6-Diaminoacridin mit 50 proz. Schwefelsäure erhaltene 3,6-Dioxyacridin mit Diaminen, z. B. *as*-Diäthyläthylendiamin, zu erhitzen:



Diese Verbindung war wiederum bei der Vogel malaria wirkungslos.

Das auf diese Weise in den Kreis der Untersuchungen gezogene 3,6-Dioxyacridin war bereits früher in 3,6-Dialkoxyacridine umgewandelt und dann am Ringstickstoff quartär gemacht worden. Das so entstehende 3,6-Dimethoxyacridinium-10-methylchlorid, als Sinflavin bekannt, zeichnet sich dem stark gelb gefärbten Trypaflavin gegenüber durch seine fast völlige Farblosigkeit aus. Durch basische Alkylierung des 3,6-Dioxyacridins erhielten wir:



In diesen Verbindungen wurden von ROEHL die ersten Präparate der Acridinreihe erkannt, die bei der Vogel malaria eine Wirksamkeit zeigten. Es war also im Prinzip festgestellt, daß man auch in der Acridinreihe zu Malariamitteln kommen konnte.

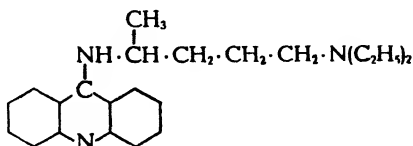
Zu ungleich wirksameren Verbindungen gelangten wir nun in Zusammenarbeit mit KIKUTH, indem wir den basischen Alkylrest nunmehr über die 9-ständige Aminogruppe hinweg mit dem Acridinring verknüpften. Wir wandten uns damit von der im Plasmochin benutzten o-Stellung der Aminogruppe ab und verwendeten die vom Chinin her bekannte γ -Stellung zum Ringstickstoff als Verknüpfungsstelle des basischen Restes. Der Unterschied zum Chinin bestand nur noch darin, daß dieser basische Rest nicht C-gebunden, sondern über eine Aminogruppe gebunden vorlag und daß anstelle des Chinolinrings der Acridinring verwendet wurde. Aus dem großen Komplex dieser Verbindungen konnte dann in Zusammenarbeit mit KIKUTH und mit Hilfe der von ihm studierten Halteridieninfektion der Reis-

*) Die in der ersten senkrechten Reihe stehenden Zahlen bedeuten die Anzahl Gramm, die pro 20 g Kanarienvogel eben noch vertragen werden; die in der zweiten Reihe stehenden Zahlen die Anzahl Gramm pro 20 g Kanarienvogel, die eben noch wirksam sind, ihr Quotient ist der chemotherapeutische Index in der dritten Reihe.

finken ein durch besondere Substitution gekennzeichnete Verbindungskomplex herausgeschält werden, dessen chemotherapeutische Eigenschaften im folgenden beschrieben werden sollen.

Tabelle 1.

Einfluß der Substitution bei gleichem basischen Rest der 9-Stellung



57043

Kern-Substituent:	∅	1/200	1/200	1
	2-SCH ₃	1/200	1/200	1
	2-SC ₄ H ₉	1/400	1/400	1
	2-OCH ₃	1/200	1/400	2
	2-OC ₂ H ₅	1/200	1/400	2
	2-CH ₃	1/200	1/800	4
	2-J	1/200	1/800*	4
	2-Cl	1/100	1/800	8
	3-CH ₃	1/200	1/1500	7,5
	3-Cl	1/200	1/3000	15
	3-F	1/100	1/3000	30

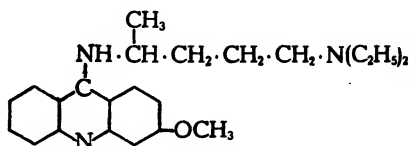
Nach dieser Tabelle ist schon das im Kern noch nicht substituierte 9-(α -Diäthylamino- δ -pentyl)-aminoacridin gegen Malaria etwas wirksam. Durch Einführung eines Kernsubstituenten wird die Wirkung der Verbindungen gesteigert. Bei der Substitution in *para*-Stellung zum Ringstickstoff (2(7)-Stellung) ist eine Wirkungszunahme über Alkoxy, Alkyl zum Halogen zu erkennen. Wertvoller als eine Substitution in *para*-Stellung ist eine solche in *meta*-Stellung zum Ringstickstoff (3(6)-Stellung) durch Alkyl und Halogen. Bei der 3(6)-Chlorverbindung wird schon die gleiche absolute Wirksamkeit wie beim Atebrin erreicht, da durch die 2-Methoxygruppe des Atebrin nur noch eine weitere Entgiftung, aber keine absolute Wirkungssteigerung erzielt wird.

Im Gegensatz zu der günstigen Wirkung des Alkoxy in 2-Stellung wird durch die Einführung des Alkoxy in 3-Stellung (wobei der färberische Charakter der Präparate fast völlig aufgehoben wird) die chemotherapeutische Wirkung zum Verschwinden gebracht. Daran wird übrigens auch durch die Einführung weiterer Substituenten nichts geändert:

*) Bisweilen nicht voll wirksam.

Tabelle 2.

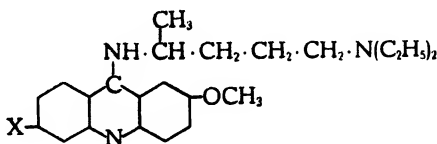
Wirkung der 3-Methoxy-Derivate bei gleichem basischen Rest der 9-Stellung.



Kernsubstituenten:	3-OCH ₃	1/400	—	—
	2-OCH ₃ , 3-OCH ₃	1/100	—	—
	3-OCH ₃ , 6-OCH ₃	1/200	—	—
	3-OCH ₃ , 6-Cl	1/200	—	—
	3-OCH ₃ , 7-OCH ₃	1/100	1/100	—
			Spur?	

Die folgende Tabelle III veranschaulicht den Einfluß verschiedener Substituenten in 6-Stellung des Acridinmoleküls, wenn in 2-Stellung die Methoxygruppe und in 9-Stellung der Diäthylaminopentylrest beibehalten wird:

Tabelle 3.

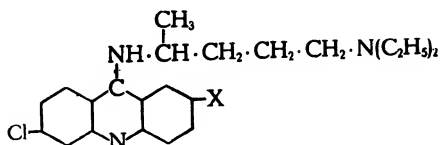


X = H	1/200	1/400	2
NO ₂	1/100	1/100	1
NH ₂	1/100	—	—
F	1/100	1/1500	15
Cl	1/100	1/3000	30
Br	1/100	1/1500	15
J	1/200	1/800	4
CH ₃	1/100	1/1500	15

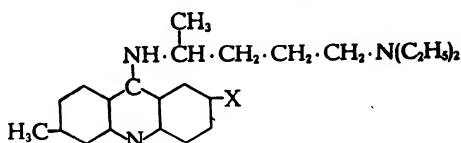
Die für X = H vorhandene Wirkung wird durch X = NO₂ herabgedrückt, durch X = NH₂ ganz aufgehoben. Grundlegend steigernd ist X = Halogen, wo bei X = Cl das Wirkungsoptimum des Atebrin erreicht wird. Mit steigendem Atomgewicht der Halogene Br und J geht die Wirksamkeit entsprechend dem Gesamtmolekulargewicht der neuen Verbindungen zurück. Eine ähnliche Steigerung erhält man durch X = CH₃.

Tabelle 4.

Variation der Substituenten der 2-Stellung bei gleichem Rest in 6- und 9-Stellung.



X = H	1/200	1/3000	15
OCH ₃	1/100	1/3000	30
OC ₂ H ₅	1/200	1/1500	7,5
OCH(CH ₃) ₂	1/200	1/1500	7,5
OC ₄ H ₉	1/200	1/3000*)	15
OC ₆ H ₁₃	1/200	1/3000	15
OC ₈ H ₁₇	1/200	1/1500	7,5
OC ₁₀ H ₂₁	1/200	1/800	4
OC ₁₂ H ₂₅	1/100	1/800*)	8
SCH ₃	1/200	1/3000	15
SC ₂ H ₅	1/400	1/1500	4
SC ₄ H ₉	1/400	1/1500	4
SC ₈ H ₁₇	1/200	1/1500	7,5
CH ₃	1/200	1/3000	15
C ₂ H ₅	1/400	1/3000*)	7,5
Cl	1/100	1/1500	15
J	1/100	1/1500	15



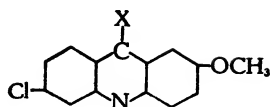
X = H	1/200	1/1500	7,5
CH ₃	1/200	1/1500	7,5
SCH ₃	1/100	1/800	8
OCH ₃	1/100	1/1500	15
Cl	1/200	1/800	4

In dieser Tabelle, in der das Chloratom bzw. die Methylgruppe der 6-Stellung, zwei Substituenten, die sich in dieser Stellung im Acridinring als besonders wirksam erwiesen haben, sowie der basische Rest der 9-Stellung unverändert gehalten werden, und nur die 2-Stellung variiert wird, sind insbesondere verschiedene Ätherreste miteinander verglichen, die im Hinblick auf die Untersuchungen MORGENROTHs über Optochin, Eucupin und Vuzin von Interesse waren. Keine dieser neuen Verbindungen erreicht den Index des Atebrins. Bemerkenswert ist ferner die Wirksamkeit der S-Äther.

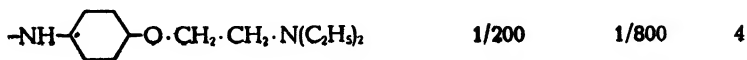
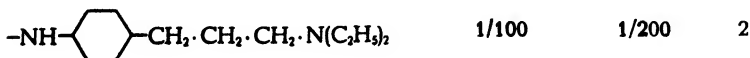
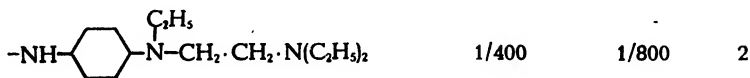
*) Zuweilen nicht voll wirksam.

Tabelle 5.

Variation des basischen Restes der 9-Stellung bei gleicher Substitution der 2- und 6-Stellung.



$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/50	1/400	8
$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2)_2$	1/100	1/100	1
CH_3			
$-\text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/100	1/400	4
$-\text{NH} \cdot \text{CH} \cdot [\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$	1/100	1/200	2
C_2H_5			
$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/400	1/800	2
$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/200	1/1500	7,5
$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	1/200	1/1500	7,5
$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/100	1/1500	15
CH_3			
$-\text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	1/100	1/1500	15
CH_3			
$-\text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/50	1/1500	30
CH_3			
$-\text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2)_2$	1/200	1/1500	7,5
$\text{CH}_3 \quad \text{CH}_3$			
$-\text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	1/100	1/800	8
CH_3			
$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/50	1/400	8
CH_3			
$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/100	1/1500	15
$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/200	1/1500	7,5
CH_3			
$-\text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/100	1/3000	30
$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot [\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$	1/200	1/1500	7,5
$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/100	1/1500	15
CH_3			
$-\text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1/200	1/1500	7,5

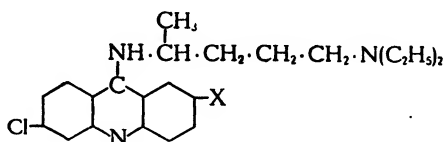


Wie aus der vorstehenden Tabelle hervorgeht, können die basischen Reste in der 9-Stellung des Acridins sowohl rein aliphatisch, aliphatisch-aromatisch als auch heterocyclischer Natur sein, ohne daß diese Verbindungen ihre Wirksamkeit gegen Malaria verlieren. Bei teilweise aromatischer Bindung können die aliphatischen Teile über Kohlenstoff, Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff angegliedert sein. Am wirksamsten sind jedoch rein aliphatische Reste, wobei mit Zunahme der Kettenlänge die Wirkung ansteigt. Dabei ergibt sich ein deutlicher Kulminationspunkt in der 4-Kohlenstoffkette.

Biologisch von besonderem Interesse sind merkwürdige Interferenzerscheinungen, die bei gewissen Atebrin-Homologen mit Phenoxygruppen in 2-Stellung beobachtet wurden. Diese Verbindungen haben oft in hohen Konzentrationen eine geringe oder überhaupt keine Wirkung, während sie in hohen Verdünnungen überraschend wirksam sind. Man wird hierdurch an ein ähnliches Verhalten des Methyleneblaus gegenüber Virusinfektionen erinnert. Eine einleuchtende Erklärung des Phänomens fehlt zur Zeit noch.

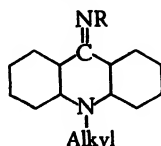
Tabelle 6.

Einfluß der Phenoxygruppe in 2-Stellung bei gleicher Substitution in 6- und 9-Stellung.



$X = OC_6H_5$	1/800 lebt; 1/800 Sp. W.; 1/1500, 1/3000 W. 1/6000 ohne W.
$OC_6H_4 CH_3(p)$	1/800 lebt; 1/800, 1/1500 Sp. W.; 1/3000 W. 1/6000 Sp. W.; 1/12000 ohne W.
$OC_6H_3(CH_3)_2(m,m')$	1/200 lebt; 1/200 Sp. W.; 1/400 ohne W., 1/800, 1/1500 W.; 1/3000 ohne W.
$OC_6H_4 Cl (o)$	1/400 lebt; 1/400 ohne W.; 1/800 Sp. W.; 1/1500 W.; 1/3000 ohne W.
$OC_6H_4 Cl (p)$	1/800 lebt; 1/800 ohne W.; 1/1500, 1/3000 Sp. W.; 1/6000 W.; 1/12000 ohne W.
$OC_6H_4 OCH_3 (p)$	1/200 lebt; 1/200, 1/400 ohne W.; 1/800 Sp. W.; 1/1500, 1/3000 W.; 1/6000 ohne W.

Von Interesse war es weiter, festzustellen, ob die dem Atebrin entsprechenden quartären Verbindungen malariawirksam sind. Bei der Mehrzahl der Stickstoffatome sind mehrere solcher Verbindungen möglich. Die am Acridin-Ringstickstoff quartären lassen sich herstellen, indem ein 9-Chloracridinium-10-alkylchlorid mit einem aliphatischen Diamin umgesetzt wird. Beim Alkalischemachen entsteht daraus eine ätherlösliche Anhydrobase der Formel:

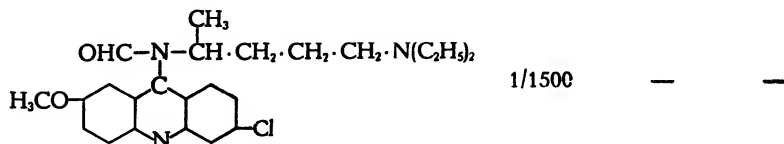


Die am endständigen aliphatischen Stickstoffatom quartären Verbindungen, die durch Einwirkung der berechneten Menge Alkylchlorid auf die Atebrinbase erhalten werden, sind im Gegensatz hierzu in Äther nicht löslich.

Tabelle 7.

9-(α -Diäthylamino- δ -pentyl)aminoacridinium-10-methylchlorid:	1/25	—	—
3-Chlor-9-(α -diäthylamino- δ -pentyl)aminoacridinium-10-methylchlorid:	1/100	1/800	8
2-Methoxy-6-chlor-9-(α -diäthylamino- β -äthyl)aminoacridinium-10-methylchlorid:	1/100	—	—
2-Methoxy-6-chlor-9-(α -diäthylamino- β -oxy- γ -propyl)aminoacridinium-10-methylchlorid:	1/100	1/400	4
2-Methoxy-6-chlor-9-(α -diäthylamino- δ -pentyl)aminoacridinium-10-methylchlorid:	1/100	1/200	2
2-Methoxy-6-chlor-9-(α -diäthylmethylammoniumchlorid- δ -pentyl)-aminoacridin:	1/500	—	—

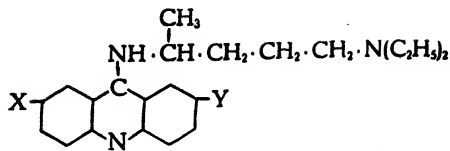
Eine Verbesserung der Malariawirkung konnte also auf diesem Wege nicht erzielt werden. Ebenso führt die Acylierung an der 9-Amino-gruppe, wie sie z. B. beim Formylatebrin der Formel:



vorliegt, zu keiner chemotherapeutisch brauchbaren Verbindung.

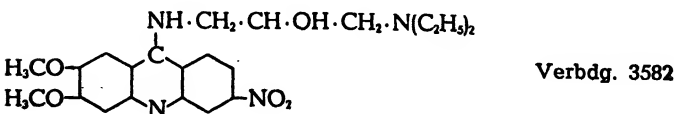
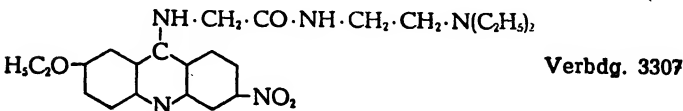
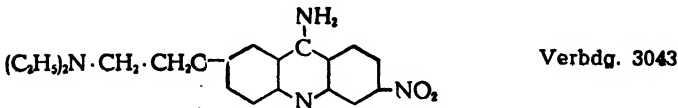
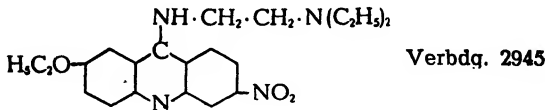
Von den sonstigen Kernsubstitutionsmöglichkeiten des Acridins, die untersucht wurden, verdient die Substitution in der 2,7-Stellung insofern Beachtung, als hier der Wirkungsgrad der Substituenten bei der Malaria umgekehrt ist, wie in der 3(6)-Stellung. Während sich in der 3(6)-Stellung die Wirkung vom Alkoxy über Alkyl zum Halogen steigert, fällt sie in der 2,7-Reihe vom Alkoxy über Alkyl zum Halogen ab.

Tabelle 8.



X = OCH ₃	Y = OCH ₃	1/200	1/1500	7,5
OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	1/200	1/800	4
OCH ₃	OCH(CH ₃) ₂	1/100	1/400	4
OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	1/400	1/800	2
OCH ₃	OC ₈ H ₁₃	1/400	1/800	2
OCH ₃	SCH ₃	1/100	1/200	2
OCH ₃	SC ₄ H ₉	1/200	1/800	4
OCH ₃	CH ₃	1/50	1/400	8
OCH ₃	Cl	1/100	1/400	4
CH ₃	CH ₃	1/200	1/800	4
Cl	Cl	1/200	—	—

Eine Sonderstellung nehmen basisch alkylierte 9-Amino-acridine ein, die Nitrogruppen oder Sulfonamid- bzw. Sulfongruppen enthalten. Die basisch alkylierten Nitro-9-aminoacridine wurden von den Höchster Chemikern bearbeitet. Daß die Nitrogruppe bei Malaria ungünstig ist, wurde bereits oben erwähnt. Dagegen berichten SCHNITZER und SILBERSTEIN von dem Einfluß dieser Verbindungen bei Trypanosomeninfektionen. Nach EISLEB wurden vier Repräsentanten der Nitroreihe für die klinische Prüfung ausgewählt, und zwar:

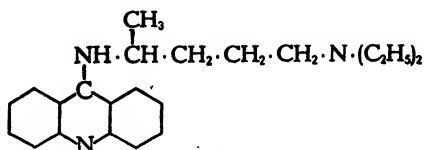


Außerdem zeigten verschiedene dieser Verbindungen eine gute Wirkung gegen Streptokokkeninfektionen, die zu der Verwendung der Verbindung 3582 in Kombination mit Rivanol (unter dem Namen Entozon) bei Streptokokkeninfektionen der Großtiere geführt hat.

Die sulfonamid- und sulfon-substituierten, basisch alkylierten 9-Aminoacridine wurden in Elberfeld bearbeitet. Die Einführung der Sulfonamidgruppe in den Acridinring geschah gleichzeitig mit ihrer Einführung in Azoverbindungen, wobei das Protosil gefunden wurde. Durch den Sulfonamidrest wie auch durch den Sulfonrest konnte keine wesentliche Malariawirksamkeit erzielt werden; als Beispiele seien genannt:

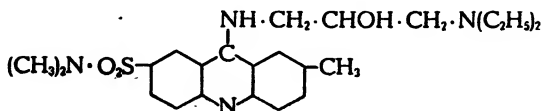
Tabelle 9.

Einfluß der Substitution durch Sulfonamid- und Sulfongruppen bei gleichem basischen Rest der 9-Stellung.



Substitution:	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	1/200	—	—
	2-OCH ₃ ,7-SO ₂ N(CH ₃) ₂	1/100	—	—
	2-OCH ₃ ,6-SO ₂ N(CH ₃) ₂	1/100	1/200	2
	2-OCH ₃ ,7-SO ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	1/100	1/200	2
	2-SO ₂ CH ₃	1/100	—	—
	2-OCH ₃ ,6-SO ₂ C ₂ H ₅	1/100	—	—

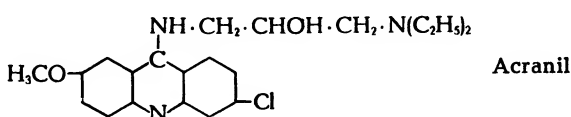
Die Herstellung der Zwischenprodukte gelang für die 6-sulfonamid-substituierten Derivate durch Oxydation eines 2-Chlortoluol-4-sulfonamids mit Permanganat zur 2-Chlor-4-sulfonamidbenzoesäure und für die 2-sulfonamid-substituierten Derivate durch Sulfochlorierung der 2-Chlorbenzoesäure mit Chlorsulfonsäure und nachfolgende Amidierung zur 2-Chlor-5-sulfonamidbenzoesäure. Für 6-sulfon-substituierte Derivate geht man von einem 3-Chlor-4-aminophenylsulfon aus und erhält daraus über die 4-Cyanverbindung die 4-Carbonsäure. Durch Einführung der Sulfongruppe erhalten die basisch alkylierten 9-Aminoacridinderivate als Chlorhydrate eine dem Atebrin wesentlich überlegene Wasserlöslichkeit. Unter den sulfonamid-substituierten Derivaten hat bereits 1934



Domigon

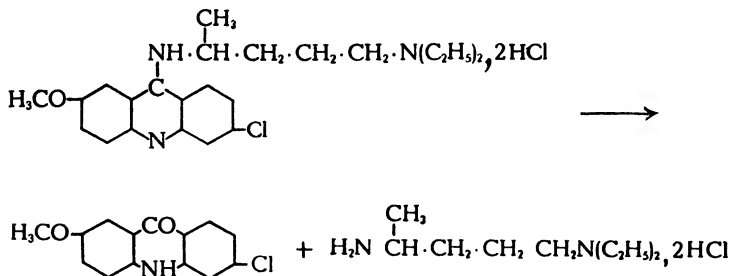
durch seine gute Wirksamkeit im Tierversuch bei Staphylokokken- und Gonokokken-Infektionen Interesse gefunden und ist auf DO-MACKs Vorschlag bei diesen Infektionen klinisch geprüft worden. Es ist später durch Verbindungen der Diseptal-Reihe (Uliron, Neo-Uliron, Uliron C) ersetzt worden.

Neben den bisher genannten Indikationen für basisch alkylierte 9-Aminoacridine sind noch einige weitere bekannt geworden. Hierzu gehören zunächst die Lamblieninfektionen, die sich im menschlichen Darm abspielen. Dabei hat sich neben dem Atebrin vor allem das



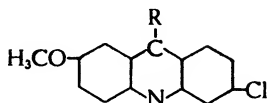
eingeführt. Bei Hautleishmaniose hat man durch Umspritzen der Beulen mit Atebrin günstige Resultate erzielt. Schließlich sind auch bei Amöbeninfektionen (Flagellaten) und bei Wurminfektionen verschiedentlich gute Wirkungen gesehen worden.

Die Hydrolyse der basisch alkylierten 9-Aminoacridine, die zu einem Acridon und einem Diamin führt, und am Beispiel des Atebrin erläutert werden soll:

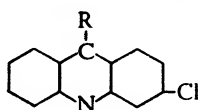


wurde näher studiert in der Erwartung, daß zwischen Aufspaltfähigkeit und der Wirkung irgendeine Beziehungen aufgedeckt werden könnten. Die 0,5 proz. Lösungen der Chlorhydrate in Wasser wurden im siedenden Wasserbad erhitzt und die Zeitdauer festgestellt, die bis zum Auftreten der ersten Trübung (Acridon-Abscheidung) verging. Die so gefundenen Zahlen sind allerdings nur als Annäherungswerte zu betrachten. Trotzdem lassen sich gewisse Gesetzmäßigkeiten bezüglich der Länge der aliphatischen Seitenkette und bezüglich der aromatischen Kernsubstituenten feststellen.

Tabelle 10.



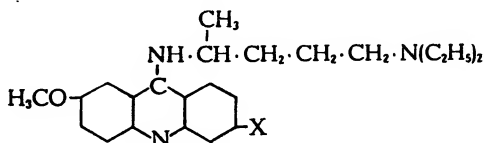
R = NH · CH ₂ · CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂	Beginn der Zersetzung nach:	10 Min.
NH · CH ₂ · CHOH · CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂		45 "
NH · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂		60 "
NH · CH(CH ₃) · CH ₂ · CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂		90 "
NH · CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂	180-240 "	
NH · CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂	240 "	



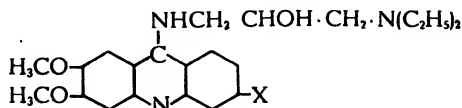
R = NH · CH ₂ · CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂	15 Min.
NH · CH(CH ₃) · CH ₂ · CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂	30 "
NH · CH · (CH ₃) · CH ₂ · CH ₂ · CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂	60 "
NH · CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ · N(C ₂ H ₅) ₂	90 "

Durch zunehmende Kettenlänge des aliphatischen Restes wird also eine bemerkenswerte Stabilisierung erreicht.

Tabelle 11.



X = Cl	Beginn der Zersetzung nach 1 1/2 Stunden
Br	Beginn der Zersetzung nach 1 1/2 Stunden
J	Nach 5 Stunden noch un zersetzt
CH ₃	Nach 10 Stunden noch un zersetzt

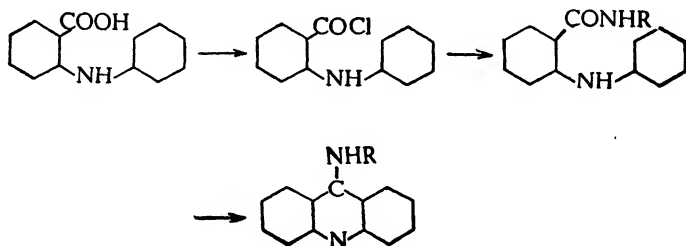


X = H	Nach 6 Stunden noch un zersetzt
OCH ₃	" 6 " noch un zersetzt
Cl	" 6 " Spur Zersetzung
NO ₂	" 2 " deutliche Zersetzung

Danach wirken saure Substituenten wie die Nitrogruppe (und auch die Sulfongruppe) begünstigend auf die Abspaltung, während Alk-

oxygruppen ihr entgegenwirken. Für eine Malariawirkung muß eine gewisse Hydrolysen-Festigkeit vorliegen, denn sowohl eine relativ stabile, lange aliphatische Kette wie auch die Abwesenheit besonders labilisierender Nitro- und Sulfongruppen ist hierfür vorteilhaft. Im Gegensatz dazu sind bei Trypanosomen und Bakterien vorzugsweise Nitroverbindungen geeignet.

Was die präparative Herstellung basisch alkylierter 9-Amino-acridine anlangt, sei auf ein Verfahren hingewiesen, das im nachträglichen Ringschluß basisch alkylierter Diphenylamin-*o*-carbonsäureamide besteht. Diese von uns in verschiedenen Patenten beschriebene Methode ist unseres Wissens nur zweimal (GOODALL & KERMAK, DROZDOV) später wieder verwendet worden. Sie liefert bei geeigneter Ausführung etwa dieselben Ausbeuten wie die bekannte Umsetzung von 9-Chloracridinen mit Diaminen. Das Verfahren beruht darauf, daß die Einwirkung von Phosphorhalogeniden auf Diphenylamin-*o*-carbonsäuren, die gewöhnlich bis zur Bildung von 9-Chloracridinen führt, durch Einhaltung niederer Temperatur (am besten durch Zugabe eines geeigneten indifferenten Verdünnungsmittels wie Äther oder Benzol) nur bis zu den Diphenylamin-*o*-carbonsäurechloriden geht. Diese werden in üblicher Weise mit den aliphatischen Diaminen in die basisch alkylierten Diphenylamin-*o*-carbonsäureamide übergeführt und schließlich durch Erwärmen mit Phosphoroxychlorid zum Acridinderivat ringgeschlossen:



Ähnlich wie die hier genannten Carbonamide verhalten sich prinzipiell alle Carbonamide, die sich von primären Aminen ableiten; man kann auf diese Weise also die verschiedensten 9-Monoalkylamino- und 9-Monoarylamino-acridine herstellen. In gewissen Fällen, wo infolge der Labilität der 9-Aminogruppe im Acridin der Austausch des 9-Chloratoms gegen diese Gruppe Schwierigkeiten bereitet, ist dieses Verfahren sogar der bekannten Phenolschmelze des 9-Chloracridinderivats überlegen. Bei Carbonsäureamiden, die sich von sekundären Aminen ableiten, verläuft die Reaktion grundsätzlich anders: hier wird unter Abspaltung des Aminrestes das 9-Chloracridin-Derivat gebildet.

Am Schluß seien die wichtigste Patentliteratur und eine Anzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen aufgeführt, die mit unseren Arbeiten in Zusammenhang stehen:

- DRP. 243 085 (Trypaflavin).
„ 360 421, 364 033 (Rivanol).
„ 392 066, 408 868 (Sinflavin).
„ 486 079 (Plasmochin).
„ 490 418 (Basische Äther der 3,6-Dioxyacridin-Reihe).
„ 488 890 (Basische Alkylierung von Aminoacridinen, (allgemein)).
„ 553 072 (Basisch alkylierte 2-Alkoxy-6-halogen-9-aminoacridine).
„ 565 411 (Zwischenprodukte: 2-Alkoxy-6,9-dihalogenacridine).
„ 571 449 (Basisch alkylierte 9-Aminoacridine, die Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen in 2-Stellung und Alkyl oder Halogen in 6-Stellung tragen).
„ 630 842 (Basisch alkylierte 2-Alkylmercapto-6-halogen-(bzw.-alkyl)-9-aminoacridine).
„ 631 504 (Basisch alkylierte 2-Alkyl- bzw. 2-Halogen-9-aminoacridine).
Engl. Pat. 450 254, referiert Chem. Zentr. 1937, I, 384. (Quartäre Verbindungen aus basisch alkylierten 9-Aminoacridinen).
DRP. 632 224 (Basisch alkylierte 9-Aminoacridine, die in 2- und 7-Stellung gleichzeitig Alkoxy-, Alkylmercapto- oder Alkylgruppen tragen).
„ 488 680 (Basisch alkylierte Nitro-9-aminoacridine).
„ 672 758 (Basisch alkylierte Sulfonamid-9-aminoacridine).
„ 393 411 (Phenolschmelze von 9-Chloracridinen).
BENDA, Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 1787 [1912]: 3,6-Diaminoacridin, 3,6-Dioxyacridin.
SCHULEMANN, SCHONHOFER, WINGLER, Klin. Wschr. 11, 381 (1932): Plasmochin.
MAUSS, MIETZSCH, Klin. Wschr. 12, 1276 [1933]: Atebrin.
MIETZSCH u. MAUSS, Angew. Chem. 47, 633 [1934]: Atebrin.
MAGIDSON u. GRIGOROWSKI, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 866 [1933]: 9-Chloracridin.
MAGIDSON, GRIGOROWSKI u. TRAWIN, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 396 u. 537 [1936]: Acridinverbindungen und ihre Malariawirkung.
MAGIDSON u. TRAWIN, referiert Chem. Zentr. 1942, I, 350: Weitere Acridinverbindungen.
SCHNITZER u. SILBERSTEIN, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. 109, 519 [1929]: Basisch alkylierte Nitro-9-aminoacridine.
MIETZSCH, MAUSS u. HECHT, Indian med. Gaz. 71, 521 (1936): Hydrolytische Spaltung des Atebrins.
EISLEB, Med. u. Chem. 3, 41 [1936]: Chemotherapeutische Mittel der 9-Aminoacridin-Reihe.
MIETZSCH, Med. u. Chem. 3, 348 [1936]: enthält Bemerkungen über Atebrin.
MAUSS, Med. u. Chem. 4, 60 [1942]: Acridinverbindungen als Malariamittel.
MIETZSCH u. KLARER, Med. u. Chem. 4, 73 [1942]: enthält Bemerkungen über sulfonamidhaltige Acridinverbindungen.
SCHONHOFER, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 274, 1 [1942]: enthält Bemerkungen über Formyl-Atebrin.
GOODALL u. KERMACK, J. chem. Soc. [London] 1936, 1546; DROZDOV, referiert Chem. Zentr. 1939, II, 3693: Ringschluß von Diphenylamin-o-carbonsäureamiden.

IV. MALARIAHEILMITTEL AUS DER REIHE DER AMINOBRENZKATECHINDIALKYLÄTHER

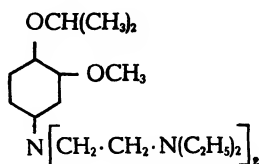
von
FRITZ SCHONHOFER

Wuppertal-Vohwinkel

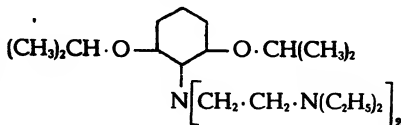
Schon vor längerer Zeit fand der leider so früh verstorbene ROEHL, Leiter des Chemotherapeutischen Institutes der I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Werk Elberfeld, daß ein Präparat P 4386, geprüft nach seiner bewährten Methode am Kanarienvogel, eine ganz geringe Wirkung gegen die Plasmodien der Vogel malaria hatte. Diese Substanz wurde aus Diäthylaminoäthylchlorid und 4-Aminobrenzkatechindimethyläther von KROPP hergestellt, den zu unserem großen Bedauern der Tod auch inzwischen dahinraffte. Weitere Arbeiten über basische Alkylierungen von Aminobrenzkatechindiäthyläther, Aminobrenzkatechinmethylisopropyläther, an denen zeitweise auch TAUB teilnahm, ergaben z. T. eine Wirkung, z. T. waren die Ergebnisse der chemotherapeutischen Prüfung negativ. Es tauchte zunächst die Vermutung auf, daß Stellungsisomerien im Benzolkern der Grund zu diesen wechselnden Resultaten waren.

Um diese Frage einwandfrei zu klären, wurde in gemeinsamer Arbeit mit SCHULEMANN und WINGLER so vorgegangen, daß zunächst gemischte Alkyläther des Aminobrenzkatechins hergestellt

und diese mit Diäthylaminoäthylchlorid umgesetzt wurden. Das Präparat P 4631 (Schönhöfer 517) war wirksam. Bei einer Giftigkeit von 1/50 g pro 20 g Kanarienvogel brachte diese Substanz bei 1/1500 g die Plasmodien zum Verschwin-



den¹. Das N-monoalkylierte Produkt war unwirksam, ebenso wie das entsprechende 1-Methoxy-2-isopropoxy-4-aminobrenzkatechin-derivat; dagegen zeigte wieder das N-disubstituierte Produkt und auch P 4708 (Schönhöfer 525) eine Wirkung. Nach weiteren Untersuchungen wurde bald erkannt, daß nur die dialkylierten Aminoverbindungen eine Malariawirkung hatten.²



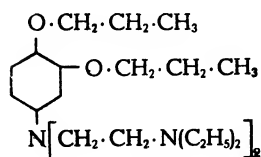
Es wurde nun der 4-(Bis-diäthylaminoäthyl-)aminobrenzkatechindimethyläther hergestellt, ein Öl, $Kp_2 = 201\text{--}202^\circ \text{C}$ und in Form von Tabletten eines Salzes der 2,4-Dioxybenzoyl-benzoesäure zur

klinischen Prüfung gegeben. Diese Substanz erhielt den Prüfungsnamen „Dimeplasmin“. Nach den Versuchsergebnissen am Kanarienvogeltest war eine gute Wirkung zu erwarten, denn im Vergleich zu Chinin und Plasmochin waren die Werte folgendermaßen:

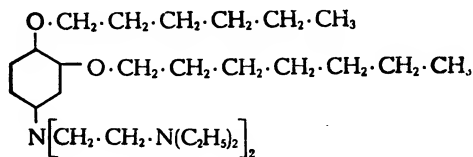
	Salzsaures Chinin	Salzsaures Plasmochin	Dime- plasmin
Kleinste wirksame Gabe	1/800	1/60 000	1/3000
Höchste verträgliche Gabe	1/200	1/1500	1/100
Errechnete Wirkungsbreite	1 : 4	1 : 40	1 : 30

Die klinische Prüfung in Düsseldorf-Grafenberg bei SIOLI und im Hamburger Tropeninstitut bei MUHLENS (0,8 g tägl. auf Base ber.) und in Indien (MEGAW, Kalkutta, KNOWLES, Kalkutta, GREEN³) zeigte, daß diesem Präparat bei allen drei Malariaformen keine Wirkung zukommt. Selbst bei einer Verabreichung bis zu 2 g Dimeplasmin tägl. (auf Base berechnet) konnte bei der Malaria tropica kein Einfluß gesehen werden. Als Nebenerscheinung trat bei den hohen Gaben Brechreiz auf.

Trotz dieser Enttäuschung des Kanarienvogeltestes wurden weitere Versuche in dieser Reihe durchgeführt. Zuerst wurden die Alkyle an den Sauerstoffatomen des 4-Aminobrenzkatechins vergrößert; dabei ergab sich die überraschende Tatsache, daß die Malariawirkung verloren geht, wenn die Summe der Kohlenstoffatome an den beiden Äthergruppen 6 und mehr beträgt.



o. W.

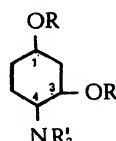
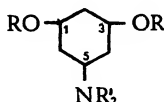
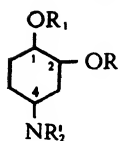


o. W.

Ersetzt man eine oder beide Alkoxygruppen durch Alkyl, Carbalkoxy, Halogen, Nitro oder Hydroxyl, so verschwindet ebenfalls die Wirkung.

Nachdem festgestellt war, daß die 1,2-Dialkoxy-4-amino-Stellung wesentlich für die Wirksamkeit war, wurde die *meta*-Stellung zum Stickstoffatom untersucht. Die Substanzen aus dieser Reihe sind wirkungslos. Genau so verhält sich die 1,4-Dialkoxy-5-amino-Stellung und 1,2-Dialkoxy-3-amino-Stellung. Dagegen zeigte wieder die 1,5-Dialkoxy-6-amino-Gruppierung eine Wirkung. Eine weitere Einführung einer Alkoxygruppe wie auch eine Verminderung bringt wieder die Malariawirkung zum Verschwinden.

z. B. $R = CH_3$; $R' = CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2$ $R_1 = CH(CH_3)_2$

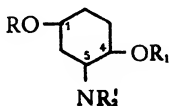


$$G. (\text{Giftigkeit}) = \frac{1}{50}$$

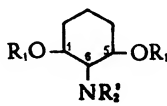
$$W. (\text{Wirkung}) = \frac{1}{1500}$$

o. W.

o. W.

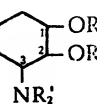


o. W.

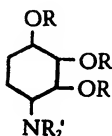


$$G. = \frac{1}{50}$$

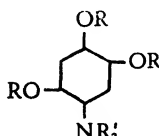
$$W. = \frac{1}{100}$$



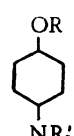
o. W.



o. W.

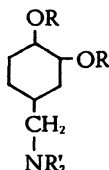


o. W.

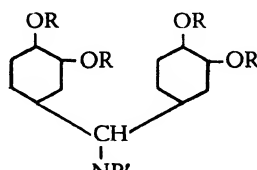


o. W.

Jetzt wurde das Verhalten der Wirksamkeit bei der Veränderung der Alkylgruppen am Stickstoffatom untersucht. Das Ausgangsmaterial, 4-Aminobrenzkatechindialkyläther, war wirkungslos. Wie schon oben angeführt wurde, muß die aromatische Aminogruppe zweimal den basischen Alkylrest tragen, um eine Malariawirkung hervorzurufen; schiebt man zwischen Benzolkern und Stickstoff eine Methylgruppe ein, so verschwindet ebenfalls die Wirkung:

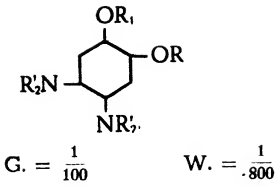


o. W.

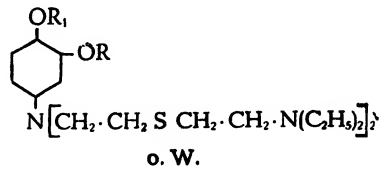
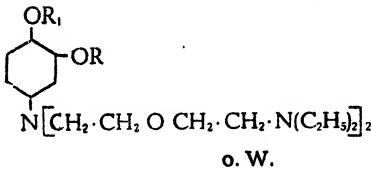
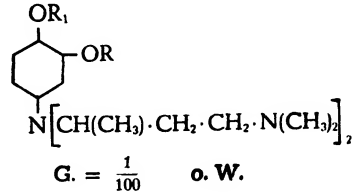
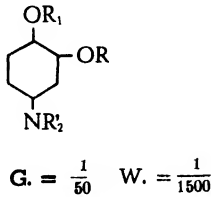


o. W.

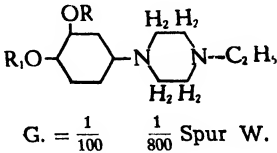
Führte man aber eine weitere basisch substituierte Aminogruppe in *o*-Stellung zur basisch alkylierten Aminogruppe im „Dimeplasmin“ ein, so war wieder Wirkung vorhanden:



Im Gegensatz zu den Erfahrungen aus der Plasmochinreihe zeigte sich die überraschende Tatsache, daß nur die basischen Alkylgruppen wirksam sind, die den aliphatischen Stickstoff durch 2 Kohlenstoffatome mit dem aromatischen Stickstoff verknüpfen. Beträgt diese Kohlenstoffkette 3, 4, 5 C-Atome, oder ist sie durch Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen, so verliert sich die Wirkung.

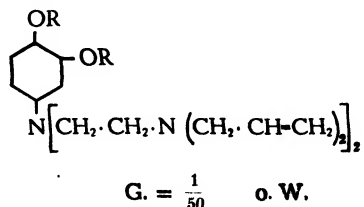
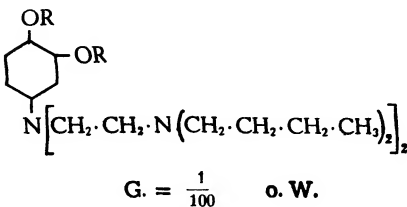


Die seltsame Tatsache, daß nur die C₂-Kette eine Malariawirkung hat, führte zur Überlegung, daß vielleicht im Tierkörper unter Abspaltung von Trialkylamin ein Piperazinring entsteht, und dieser

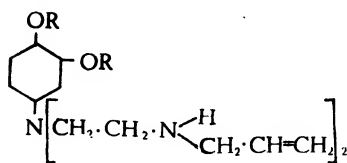


Konfiguration die eigentliche Wirkung zukommt. So wurde dann die nebenstehende Substanz hergestellt, die aber nur schwach wirksam war.

Als die Alkylgruppen am aliphatischen Stickstoff schrittweise erhöht wurden, zeigte sich bald eine Grenze der Wirksamkeit.

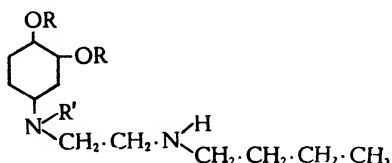


Dagegen war wieder eine gute Wirkung festzustellen, wenn anstelle der Dialkylamine ganz oder teilweise Monoamine verwendet wurden.



$$G. = \frac{1}{75}$$

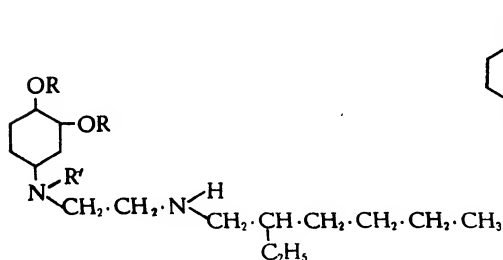
$$W. = \frac{1}{1500}$$



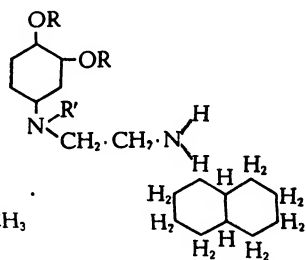
$$G. = \frac{1}{100}$$

$$W. = \frac{1}{6000}$$

Aber man darf auch nicht über eine bestimmte Kohlenstoffanzahl gehen, denn folgende Substanzen waren z. B. wieder ohne Wirkung:



o. W.



o. W.

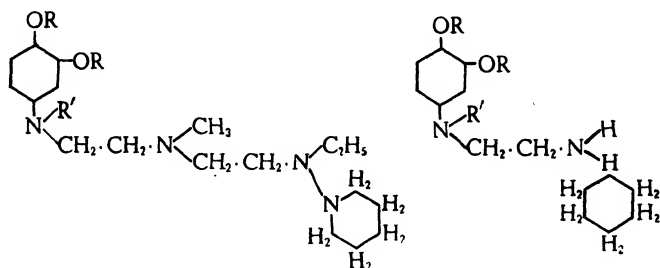
Auch hier war wieder eine Gesetzmäßigkeit zu erkennen, denn, beträgt die Summe der Kohlenstoffatome an einem der substituierten Endstickstoffatome 6 und mehr, so ist die Malaria Wirkung verloren.

Die bisherigen Untersuchungen bezogen sich nur auf die chemotherapeutischen Prüfungen bei der Kanarienvogelmalaria. Zusammenfassend konnte festgestellt werden, daß nur dann eine Wirkung erzielt wurde, wenn

1. das aromatische Stickstoffatom mit einem basischen Rest disubstituiert war,
2. das aromatische Stickstoffatom nur mit einer C₂-Kette mit dem aliphatischen verknüpft war,
3. das aliphatische Stickstoffatom Alkylgruppen mit weniger als 6 Kohlenstoffatomen enthielt,

4. die Alkoxygruppen im Benzolkern sich zum aromatischen Stickstoff in 1,2,4- bzw. 1,5,6-Stellung befanden,
5. die Alkoxygruppen eine Kohlenstoffanzahl hatten, die weniger als 6 betrug.

Durch die Halteridieninfektion des Reisfinken, einer der Malaria verwandten Erkrankung, gelingt es, wie KIKUTH erstmalig zeigen konnte, die Wirkung chemischer Stoffe auf die Gameten, die Geschlechtsformen, zu erkennen⁴. Als nun Substanzen aus dieser Reihe daraufhin untersucht wurden, ergaben sich wieder interessante Befunde. Während nach der obigen Regel Verbindungen, die 6 und mehr Kohlenstoffatome am aliphatischen Stickstoffatom enthielten, bei der Kanarienvogelmalaria unwirksam waren, zeigten sie aber beim Reisfinken ein Verschwinden der Halteridien aus dem Blut. Auch andere Substanzen waren hier wirksam, während sie die Plasmodien des Kanarienvogels nicht beeinflussen konnten, z. B.

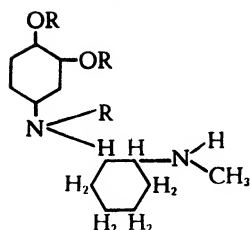


K. V. = o. W.
 Halter. = $\frac{1}{1500}$ W.

K. V. = o. W.
 Halter. = $\frac{1}{3000}$ W.

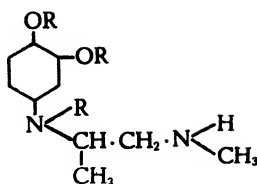
Da der Tropenmedizin im Plasmochin ein Mittel zur Verfügung steht, das zur Bekämpfung der Gameten der Malaria tropica sich bewährt hat, wurden in dieser Richtung keine weiteren ausgedehnten Versuche unternommen.

Mit der kombinierten Versuchsanordnung⁴ von KIKUTH konnte mittels der Halteridieninfektion des Reisfinken und der Plasmodieninfektion des Kanarienvogels die Schizontenwirkung des Atebrins und Sontochins erkannt werden, d. h. die Bekämpfung der ungeschlechtlichen Form der Malaria, die das Krankheitsbild dieser Seuche wie Fieber, Anämie usw. hervorruft konnte in Angriff genommen werden. Diese Prüfungsmethode wurde jetzt auch auf die Substanzen aus der Dimeplasminreihe angewandt. Dabei zeigte sich, daß den Derivaten mit den niederen Monoalkylaminen an den basischen Endketten Schizontenwirkung zukommt. Z. B.:



$$\text{K. V.: } G. = \frac{1}{50} \quad W. = \frac{1}{200}$$

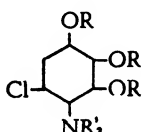
$$\text{Halter.} = \text{o. W.}$$



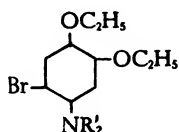
$$\text{K. V.: } G. = \frac{1}{50} \quad W. = \frac{1}{3000}$$

$$\text{Halter.} = \frac{1}{100} \quad W. = \text{Spur}$$

KROPP stellte auch Verbindungen des Dimeplasmintyps her, die ein Halogen im Benzolkern enthielten. Diese Substanzen zeigten nun eine noch eindeutiger Schizontenwirkung. Aber auch hier galten die oben angeführten Regeln; z. B.

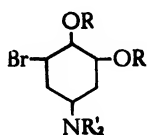


o. W.

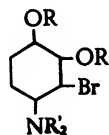


$$\text{K. V.: } G. = \frac{1}{100} \quad W. = \frac{1}{6000}$$

$$\text{Halter.} = \text{o. W.}$$



o. W.



o. W.

Diese Untersuchungen erstreckten sich über viele Jahre hinweg. Sie begannen zur Zeit, als mit der Erfindung des Plasmochins als wesentliches Moment die basische Alkylierung am Stickstoffatom eines Ringsystems (SCHULEMANN, SCHÖNHOFER, WINGLER) das allgemeine Interesse an dieser Reaktion erweckte. Nach der großen Enttäuschung der klinischen Prüfung des „Dimeplasmins“ ruhten dann wieder die Arbeiten. Mit dem Auffinden neuer Testmethoden bekamen diese Untersuchungen wieder eine neue Belebung. Nach den Erfolgen in der Atebrin- und Sontochinreihe trat dann wieder eine Pause ein. Der Anreiz, mit Hilfe solcher einfach gebauten aromatischen Verbindungen ein wirksames Malariumittel zu finden, war sehr groß und führte immer zu neuen Versuchen. Im Kriege wurden diese Arbeiten durch die schwierige Beschaffung des Tiermaterials, vor allem der Reisfinken, stark gehemmt.

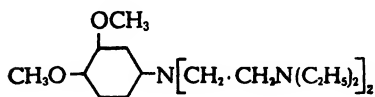
Bei der obigen Darlegung der Versuchsergebnisse ist nur eine kleine Auswahl von den vielen untersuchten Substanzen erwähnt, damit das Bild der Konstitution klarer hervortritt.

Zusammenfassung: Disubstituierte basisch alkylierte Aminobrenzkatechindialkyläther zeigen bei der Vogelmalaria eine Wirkung, die von der Länge der Alkylgruppen am Sauerstoff- und Stickstoffatom abhängig ist.

ANHANG

Bemerkung „Über die Bedeutung der chinoiden Bindung in Chinolinverbindungen für die Malariawirkung“ und „The Discovery of Paludrine“ von F. H. S. CURD und F. L. ROSE

In Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Band 274, Seite 1, wurde ausgeführt, daß die Malariawirksamkeit der „basisch alkylierten Chinolinverbindungen“ in der 4-, 6- und 8-Stellung davon abhängig ist, ob zwischen der am Chinolinring stehenden Aminogruppe und dem Ringstickstoffatom die Bildung eines Systems chinoider Bindungen möglich ist. Diese Vermutung wurde rückblickend auf Grund von Beobachtungen an großem von mir und von anderen stammenden experimentellen Material ausgesprochen. Sie beschränkte sich aber nur auf die Plasmochin- und eben noch die Atebrinreihe. Schon der Schritt vom Chinolin- zum Pyridinringssystem bringt nach bisherigen Erfahrungen die Malariawirkung zum Verschwinden. Es wurden viele Versuche unternommen, um durch basische Alkylierungen von Aminopyridinen unter Beachtung von chinoiden Bindungsmöglichkeiten malariawirksame Substanzen zu erhalten. Alle Bemühungen waren erfolglos. Damals war auch schon das Dimeplasmin und die weitaus größte Anzahl von Verbindungen dieser basisch alkylierten Aminobrenzkatechindialkyläther untersucht. Von einer Bildung eines



Systems chinoider Bindungen konnte hier aber nicht gesprochen werden. Trotzdem war eine gute Malariawirkung im Tier-test festzustellen. Diese Tatsache war eine neue Bestätigung meiner Auffassung über Konstitution und Wirkung pharmazeutischer Substanzen, nämlich daß jede Gesetzmäßigkeit nur auf ganz enge Gebiete beschränkt ist. Die chemischen Formeln bedeuten eben für uns, nur eine grobsinnliche Vorstellung über die Natur der Substanzen. Sie sagen uns nichts über die Verteilung, Adsorption, Diffusion, Agglutination, Resorption, den Abbau im lebenden Organismus usf.

F. H. S. CURD und F. L. ROSE berichten in Chemistry and Industry Nr. 7, February 16, 1946, Seite 75 über die Entdeckung des neuen Malariamittels „Paludrine“. Sie fanden unter Nennung meiner oben angeführten, nur für das Chinolin-Akridinringssystem ausgesproche-

nen „Chinoid-Theorie“ in ausgedehnten und gründlichen Untersuchungen, daß basisch alkylierte Aminopyrimidinderivate der Gesetzmäßigkeit von Malariawirkung und Bildung eines Systems chinoider Bindungen zum Ringstickstoffatom nicht folgen. Diese Tatsache des verschiedenen Verhaltens in bezug auf Malariawirksamkeit zwischen dem Chinolin- und Pyrimidinringsystem ist gleichfalls eine neue Bereicherung unseres Wissens über die engen Grenzen, die den Überlegungen von Konstitution und Wirkung pharmazeutischer Verbindungen gezogen sind.

Wenn CURD und ROSE auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen zu ganz anderen Folgerungen und den entsprechenden Ergebnissen gelangten, so ist dieses auch eine neue Bestätigung, daß alle schönen Theorien nicht das unermüdliche Experimentieren ersetzen können. Hier hatten die beiden Autoren den schönen Erfolg, ein neues farbloses Malariamittel aus einer anderen chemischen Körperklasse (Biguanide) zu finden, das nach den bisher vorliegenden Befunden einen weiteren Fortschritt in der Therapie dieser weit verbreiteten Krankheit bedeutet.

LITERATURANGABE:

¹ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 274, 6 [1942].

² Darstellung und Trennung der mono- und disubstituierten Verbindung geschieht analog der auf Seite 86 unten (siehe: „Chemotherapeutisch wirksame organische Basen bei der *Entamoeba histolytica*“) beschriebenen Weise.

³ Lancet 1929, 5518 u. 1137.

⁴ Dtsch. med. Wschr. 1932, 550.

V. KAUSALPROPHYLAKTISCH BEI VOGEL- MALARIA WIRKSAME SUBSTANZEN

von

WALTER KIKUTH und LILLY MUDROW-REICHENOW

(Aus dem Chemotherapeutischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld.)

Die Wirkungslosigkeit des während der Inkubation verabreichten Chinins auf eine durch Mückenstiche hervorgerufene Malaria war zuerst durch YORKE und MACFIE¹ (1924) festgestellt worden. Einige Jahre später machte JAMES² (1931) erneut auf das kausalprophylaktische Versagen des Chinins aufmerksam. Auch die synthetischen Malariamittel Atebrin, Plasmochin und Certuna stellten, wie sich ergab, in kausalprophylaktischer Beziehung eine Enttäuschung dar. Wohl weist das Plasmochin als einziges echte prophylaktische Fähigkeiten auf, wie die Versuche von JAMES, NICOL und SHUTE³ (1931) am Menschen und später die von KIKUTH und MUDROW⁴ (1939) am Kanarienvogel ergaben, aber nur in so hohen, der Toxizitätsgrenze naheliegenden Dosen, daß dieser Effekt in der Praxis nicht nutzbar gemacht werden kann.

An die Tatsache der unterschiedlichen Wirkung des altbewährten Malariaheilmittels Chinin gegenüber Blutinfektionen auf der einen und Sporoziteninfektionen auf der anderen Seite knüpfte JAMES bekanntlich seine Hypothese über eine besondere Entwicklung der Sporoziten außerhalb der roten Blutkörperchen und innerhalb von Gewebszellen an, eine Hypothese, welche die Malariaforschung der folgenden Jahre in verschiedener Hinsicht entscheidend befruchtete. Zunächst wurde eine Reihe von indirekten Beweisen für die Richtigkeit der JAMESschen Auffassung beigebracht, welche Beobachtungen sowohl aus der Malariaepidemiologie und -klinik als auch Befunde der experimentellen Forschung an menschlichen und Vogelplasmodien in sich schließen. Schließlich konnte auf Grund langjähriger, ins Einzelne gehender Untersuchungen einer Reihe von Forschern (u. a. RAFFAELE⁵, JAMES und TATE⁶, KIKUTH und MUDROW⁷, REICHENOW⁸, MANWELL und GOLDSTEIN⁹, HUFF und COULSTON¹⁰) die tatsächliche Existenz einer außerhalb der Erythrocyten sich abspielenden Sporozitenentwicklung in bestimmten Ge-

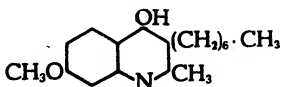
webszellen, vorwiegend reticuloendothelialer Natur, in Form der von uns sogen. E-Stadien, erwiesen werden, wenn auch vorerst nur für einige Arten der Vogel malaria (*P. praecox-relictum* REICHENOW und MUDROW¹¹, *P. cathemerium* MUDROW und REICHENOW¹² und *P. gallinaceum* HUFF und COULSTON¹⁰). Daß auch die menschlichen Malariaparasiten eine entsprechende Entwicklungsphase aufweisen, ist als sicher anzusehen, wenn diese bisher auch noch nicht zweifelsfrei mikroskopisch sichtbar gemacht werden konnte.

Auch die experimentelle Chemotherapie zog Nutzen aus den neuen Vorstellungen über die Sporozoitenentwicklung und aus der Entdeckung der E-Formen, durch welche auch die Spätrezidive in einem neuen Licht erscheinen. Einschlägige Untersuchungen zeigten, daß die E-Formen resistent waren gegen alle Therapieversuche mit Chinin sowie mit den synthetischen Mitteln mit Ausnahme des Plasmochins, dem ein gewisser abschwächender Effekt auf die endotheliale Infektion zukommt. Man hat in dieser resistenten Phase der Malariaparasitenentwicklung also unzweifelhaft die Ursache für das Versagen der kausalen medikamentösen Prophylaxe einerseits zu sehen wie andererseits auch die Ursache für die Schwierigkeit, Spätrezidive wirksam zu verhindern.

Ein chemotherapeutischer Test zur Prüfung von Substanzen auf ihre prophylaktische Wirksamkeit hatte also von den Sporozoiten selbst als infektiösem Agens auszugehen und nicht von den Blutformen, wie der Roehlsche Versuch. Und wie man in Horton in England zur menschlichen Malariatherapie der Paralyse bereits der Mückeninfektionen sich bediente, so baute KIKUTH in Elberfeld seit 1933 einen Versuch an sporozoiteninfizierten Kanarienvögeln auf, für den sich das *P. cathemerium* besonders geeignet erwies. Zunächst wurden in dem neuen Prophylaxetest wahllos alle auch den Roehlschen Versuch durchlaufenden, vom Chemiker gelieferten Verbindungen geprüft, jahrelang ohne ein verwertbares Ergebnis. Der von KIKUTH und GIOVANNOLA¹³ (1933) zuweilen beim Atebrin beobachtete verzögernde Effekt auf das Erscheinen der Blutparasiten ist, wie diese Autoren bereits betonen, offenbar nur seinem therapeutischen Einfluß auf die Erregerformen in den roten Blutkörperchen zuzuschreiben. Die dagegen zweifellos vorhandene echte prophylaktische Wirkung des Plasmochins und ihm chemisch nahestehender Verbindungen ist nicht sehr stark und ließ sich nicht steigern. Ein Fortschritt konnte erst mit der Untersuchung bestimmter neuartiger Chinolinverbindungen erzielt werden, die in dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Bayer-Forschungstätten W.-Elberfeld von TIMMLER, ANDERSAG und SALZER synthetisiert wurden.

Der chemische Ausbau dieser Verbindungsgruppe begann mit dem 2-Methyl-3-allyl-4-oxychinolin, dessen wenn auch nur geringfügige prophylaktische Wirkung uns als erster Hinweis wertvoll erschien.

In etwas stärkerem Grade wirksam war ein nahe verwandtes Chinolin, das in 7-Stellung zusätzlich eine Methoxygruppe trägt. Das beste Präparat unter mehr als 100 weiteren, von uns untersuchten Verbindungen ähnlicher chemischer Konstitution war schließlich das Endochin (Pa 8343 = SALZER 265) von der Formel:



Das Endochin ist ein weißliches, vollkommen wasserunlösliches Pulver, das peroral wie parenteral gegeben weitgehend ungiftig ist. Wir haben es meist als verhältnismäßig grobflockige Aufschwemmung in Diglykolmonomethyläther (im folgenden als M bezeichnet) verabreicht, zuweilen auch als Lösung in Öl oder als feiner verteilte Emulsion nach Verreiben mit Gummi arabicum. Mit Dosen von 0,05 bis 0,2 g/kg per os wurden bei Kaninchen und Katzen keinerlei Vergiftungserscheinungen ausgelöst, solche von 0,1 bis 0,5 g/kg i. p. blieben bei Ratten ebenfalls ohne toxische Wirkung. Erst eine Dosis von 2,0 g/kg war stets tödlich; der Tod trat unter uncharakteristischen Symptomen ein. Aufschluß über die Art der Aufnahme des Endochins in den Organismus und die Höhe der resorbierten Menge war nicht zu gewinnen, ebensowenig wie ein pharmakologischer Nachweis der Resorbierbarkeit gelang.

Das Endochin mit einer aliphatischen Kette von 7 C-Atomen stellt das Optimum an Wirksamkeit im Roehlschen wie im Prophylaxerversuch dar in einer Reihe entsprechender Chinolinverbindungen, bei denen die Zahl der C-Atome von 3 auf 12 ansteigt. Bei einer Verträglichkeit beim Kanarienvogel von 1/25 g je 20 g Körpergewicht (per os als Suspension) besitzt das Endochin im Roehlschen Versuch bei *P. praecox* noch bei einer Dosis von 1/3000 g Wirkung, es erreicht also einen therapeutischen Index von 1:120.

Gegenüber der durch Sporozoitien von *P. cathemerium* hervorgerufenen Infektion ist 1/400 g (Behandlung 2 mal vor und 5 Tage nach der Infektion) meist noch von klarer Wirkung, es verzögert den Blutbefall der behandelten Vögel gegenüber den Kontrollen um wenigstens 5 Tage. Bei stärkeren Konzentrationen (1/25-1/100), gelegentlich auch noch bei höheren Verdünnungen, kann der Effekt so intensiv sein, daß die Sporozoitieninfektion überhaupt nicht zum Haften kommt und eine Reinfektion mit demselben Stamm nach einigen Wochen negativen Blutbefundes gelingt.

Diejenigen Vögel, in denen trotz der Behandlung noch Blutparasiten auftreten, machen in der Regel nur eine leichte Erkrankung durch und weisen in ihren Organen gewöhnlich einen nur schwachen oder auch gänzlich negativen E-Formbefund auf zu einem Zeitpunkt, zu dem die Kontrollen bei heftiger Blutinfektion und starkem E-Formbefall bereits eingegangen sind. Ebenso günstig wie bei einer Sporozoitieninfektion wirkt das Endochin auch auf Vögel, die mit einem bereits E-Formen und Blutparasiten enthaltenden Ma-

terial, also etwa mit Lebersuspension aus einem sporozoiteninfizierten Tier, geimpft worden sind.

(Von der Wirksamkeit des „Paludrin“, des von englischen Forschern¹⁴ entdeckten Malariamittels aus der Gruppe der Diguanidine, konnten wir uns in den Kanarienvogeltesten sowie bei der Hühnermalaria überzeugen. Das neue englische Präparat besitzt gleichfalls eine zweifellose Wirkung auf die durch Sporozoiten hervorgerufene Infektion, die gegen *P. gallinaceum* intensiver zu sein scheint als gegen *P. cathemerium*. Bei der Sporozoiteninfektion mit der letzteren Art erwies sich jedenfalls das Endochin als überlegen.)

Außer bei oraler ist das Endochin auch bei subcutaner und intraperitonealer Behandlung wirksam. Nach oraler Gabe wird es offenbar verhältnismäßig rasch ausgeschieden. Nach 24 Stunden ist es jedenfalls im Körper nicht mehr in wirksamer Form oder in ausreichender Menge vorhanden, da es bei blutinfizierten Vögeln, deren letzte Endochinbehandlung dem Infektionstermin um einen Tag vorausgegangen war, keinen erkennbaren Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung mehr ausübte.

Auch mit erheblich kürzerer als sechs- oder siebentägiger Verabreichung des Endochins ist noch eine durchschlagende Wirkung zu erzielen. Mit zwei hohen Dosen nahe der Dosis tolerata, ja selbst noch mit einer einzigen, auch schwächeren Dosis gelingt es, eine Sporozoiteninfektion nicht nur abzuschwächen, sondern unter Umständen auch gänzlich zu verhindern. Aus dieser Tatsache geht, bei Berücksichtigung der raschen Ausscheidung des Endochins, eine einwandfreie schädigende Wirkung des Präparates auf die Sporozoiten selbst oder, wie wir vielmehr annehmen, auf deren früheste Entwicklungsstadien hervor. Es handelt sich also um eine echte Sterilisatio magna nach Sporozoiteninfektion, wie sie in dieser Art und Stärke weder beim Atebrin, Sontochin oder Chinin, noch beim Plasmochin oder Certuna vorhanden ist. Nicht nur die akuten, sondern auch bereits chronisch gewordene, durch infektiöses Blut oder durch Sporozoiten hervorgerufene Infektionen lassen sich mit Endochin häufig noch zur Ausheilung bringen, worin das Präparat gleichfalls den übrigen genannten Heilmitteln überlegen ist. Eine spezifische abtötende Wirkung des Endochins auf die Sporozoiten ist dagegen in vitro nicht nachweisbar.

Gleich anderen Verbindungen mit geringerer malarizider Wirkung vom Typ der 4-Oxychinaldine hat das Endochin wie das Plasmochin eine Gametenwirkung, die sich außer am Reisfinken auch im Geißelungsversuch demonstrieren läßt.

Auf die Parasiten der Hühnermalaria ist Endochin weit weniger wirksam als gegenüber den Kanarienvogelinfektionen mit *P. praecox* oder *P. cathemerium*. Es erscheint uns noch nicht sicher, ob die beobachteten Wirkungsunterschiede auf einem ganz spezifischen Verhalten gegenüber bestimmten Plasmodienarten beruhen oder

aber auf Resorptionsunterschieden zwischen Kanarienvogel und Huhn bzw. anderen Wirtstieren. Auch die Affenmalaria (*P. knowlesi*-Infektion der Rhesusaffen) blieb unbeeinflusst. Es stand uns aus kriegsbedingten Gründen allerdings nur ein einziges Versuchstier zur Verfügung, das insgesamt 1750 mg/kg Endochin per os erhielt. Andere, früher untersuchte Verbindungen aus der Endochin-Reihe vermochten in hohen Dosen wohl den sonst stets tödlichen Verlauf der Knowlesi-Infektion abzuschwächen, so daß dem Endochin bei stärkerer Dosierung möglicherweise ein gleicher relativer Erfolg beschieden gewesen wäre.

Als Endochinabkömmlinge mit gleichfalls guter Wirksamkeit haben wir das Endochin A, das O-Acetyl-Endochin, das anstelle des Hydroxyls in 4-Stellung eine OCOCH_3 -Gruppe enthält, und das Endochin B, den Bernsteinsäureester des Endochins geprüft, der an der gleichen Stelle des Chinolinringes den Rest der Bernsteinsäure $\text{OC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOCH}_3$ aufweist. Das öllösliche Endochin A, das vom Kanarienvogel etwas weniger gut vertragen wurde (1/100 lebt), besaß infolgedessen einen geringeren chemotherapeutischen Index von 1:32 im Roehlschen Versuch. In den übrigen Versuchen, in denen wir es prüften (Prophylaxetest, Wirkung auf chronische Infektionen, Geißelungsversuch, Hühnermalaria), erwies es sich als gleichwertig der Muttersubstanz, der es auch in pharmakologischer Hinsicht weitgehend glich. Im Endochin B liegt dagegen ein Endochinderivat vor, das mit einer dem Endochin entsprechenden Verträglichkeit beim Vogel (1/25 lebt) sowie einer gleich hohen Wirksamkeit beim blutinfizierten Tier (Index 1:120) einen noch intensiveren Effekt gegenüber den Sporozoiten verbindet. 1/800 übte im Prophylaxeversuch noch eine Wirkung aus, die dann bei höheren Verdünnungen allmählich abklang. Wie beim Endochin selbst war auch mit einmaligen, rund zwei Stunden vor der Sporozoitenimpfung angewandten Dosen eine erstaunlich gute Wirkung zu erzielen; selbst die geringe Präparatmenge von 1/800 g war noch in einem Falle in der Lage, die Infektion gänzlich zu verhüten.

Gegenüber der guten Wirksamkeit dieser Endochine fiel das Endochin S, eine Mercaptoverbindung, bei der anstelle der OH-Gruppe in 4-Stellung eine Sulfhydrylgruppe eingeführt wurde, in bezug auf den malariziden Effekt im Roehlschen Versuch (Index 1:16) wie im Prophylaxeversuch (Index 1:8) merklich ab, so daß eine eingehendere Prüfung unterblieb.

Unsere Erwartung, das Endochin könne, gleichwie bei der Kanarieninfektion mit *P. cathemerium*, auch bei der menschlichen Malaria das gesuchte Kausalprophylaktikum darstellen, war schon auf Grund der Ergebnisse bei der Hühner- und Affenmalaria stark herabgemindert worden. Die Prüfung am Menschen, die von SIOLI in Düsseldorf bei der therapeutischen Malariainfektion der Paralytiker (*P. vivax*, Madagaskar-Stamm) durchgeführt wurde, verlief völlig

ergebnislos. Das Präparat wurde in Tabletten von 0,1 g per os gegeben und zwar erhielten es die blutinfizierten Patienten in der Dosierung von 3 mal 0,1 bis 3 mal 0,4 g täglich, wobei Gesamtmengen von 2,1—8,4 g Endochin innerhalb von fünf Tagen erreicht wurden. Weder auf das Fieber noch auf die Plasmodien konnte eine Einwirkung erzielt werden. Ebenso erfolglos fielen die Versuche bei der Mückenstichmalaria aus, wo die Kranken das Präparat in Mengen von 3 mal 0,1 g täglich, vom Tage vor dem Saugenlassen der Mücken angefangen eine Woche lang, in einem Falle sogar während der ganzen 14 Tage dauernden Inkubationszeit erhalten hatten. Eine prophylaktische Wirkung des Endochins trat nicht in Erscheinung. In gleicher Weise wie das ursprüngliche Endochin versagte auch das Endochin A, während das Endochin B aus kriegsbedingten Gründen einer Prüfung nicht mehr unterzogen werden konnte. Eine solche würde aber vermutlich auch kein wesentlich anderes Resultat gehabt haben.

Die Gründe für die Erfolglosigkeit der Endochinverabreichung beim malariakranken Menschen sind ungeklärt. Es kann sein, daß die Dosierung an sich schon zu niedrig war und daß die Erreichung einer zur Erzielung eines malariaziden Effektes genügend hohen Präparatkonzentration im Blut oder Gewebe außerdem noch durch eine mangelhafte Resorption verhindert wurde. Andererseits erscheint es aber durchaus möglich, daß die Ursache des Versagens in einer hochgradig spezifischen Wirkung der Endochine auf die betreffenden Vogelplasmodien zu suchen ist und daß der gewünschte kausalprophylaktische Effekt auf die Parasiten der menschlichen Malaria von einer gänzlich andersartigen chemischen Konstitution abhängt. Vielleicht wird die Erprobung der neueren englischen und amerikanischen Malariamittel darüber Aufschluß geben. Jedenfalls konnte durch unsere gemeinsam mit den Chemikern^{15, 16} durchgeführten Untersuchungen an den Endochinen bewiesen werden, daß das Problem der kausalen Prophylaxe, das unserer Meinung nach mit dem Problem der Rezidive, wenigstens eines Teiles der Spätrezidive, in engem Zusammenhang steht, einer prinzipiellen Lösung auf chemotherapeutischem Wege zugänglich ist.

LITERATURANGABE:

¹ W. YORKE u. MACFIE, zit. b. S. P. JAMES, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 24, 477 [1930/1931].

² S. P. JAMES, Some general results of a study of induced malaria in England. Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 24, 477 [1930/31].

³ S. P. JAMES, W. D. NICOL u. P. G. SHUTE, On the prevention of malaria with plasmoquine. Lancet 1931, 341.

⁴ W. KIKUTH u. L. MUDROW, Chemotherapeutische Untersuchungen an den endothelialen Formen (E-Stadien) des P. cathemerium. Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. 95, 285 [1939].

⁵ G. RAFFAELE, Presumibili forme iniziali di evoluzione di *Plasmodium relictum*. Riv. Malariologia 15, 318 [1936]. La fase primaria dell'evoluzione monogonica dei parassiti malarici. Riv. Malariologia 17, 331 [1938].

⁶ S. P. JAMES u. P. TATE, New knowledge of the life cycle of malaria parasites. Nature [London] 139, 545 [1937]. Exo-erythrocytic schizogony in *Plasmodium gallinaeum*. Brumpt, 1935. Parasitology 30, 128 [1938].

⁷ W. KIKUTH u. L. MUDROW, Die endothelialen Stadien der Malariaparasiten in Experiment und Theorie. Zbl. Bakteriol. Parasitenkunde Infektions-Krankh., Abt. I, Orig. 142, 113 [1938]. Die Entwicklung der Sporoziten von *Plasmodium cathemerium* im Kanarienvogel. Zbl. Bakteriol. Parasitenkunde Infektions-Krankh., Abt. I, Orig. 145, 81 [1939]. Die endotheliale Phase der Malariaparasiten und ihre theoretische und praktische Bedeutung, Erg. Hyg. 24, 1 [1941]. (Literaturübersicht!).

⁸ E. REICHENOW u. L. MUDROW, Der Entwicklungsgang von *Plasmodium praecox* im Vogelkörper. Dtsch. tropenmed. Z. 47, 289 [1943].

⁹ R. D. MANWELL u. F. GOLDSTEIN, Life history and immunity studies of the avian malaria parasite, *Plasmodium circumflexum*. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 39, 426 [1938].

¹⁰ C. G. HUFF u. F. COULSTON, The development of *Plasmodium gallinaeum* from sporozoite to erythrocytic trophozoite. J. infect. Diseases 75, 231 [1944].

¹¹ L. MUDROW u. E. REICHENOW, Endotheliale und erythrozytäre Entwicklung von *Plasmodium praecox*. Arch. Protistenkunde 97, 101 [1944].

¹² L. MUDROW u. E. REICHENOW, Die Entwicklung von *Plasmodium cathemerium* im Endothel und im Blut des Kanarienvogels. (Abgeschlossen im Frühjahr 1945, erscheint im Arch. Protistenkunde.)

¹³ W. KIKUTH u. A. GIOVANNOLA, Zur Frage der medikamentösen Malariaprophylaxe auf Grund von experimentellen Untersuchungen an der Vogelmalaria. Riv. Malariologia 12, 657 [1933].

¹⁴ F. H. S. CURD, DAVEY u. F. L. ROSE, Titel unbekannt. Ann. trop. Med. Parasitol. 39, 208 [1945].

¹⁵ W. SALZER, H. TIMMLER u. H. ANDERSAG, Über einen neuen gegen Vogelmalaria wirksamen Verbindungstypus (noch unveröffentlicht).

¹⁶ W. KIKUTH u. L. MUDROW-REICHENOW, Über kausalprophylaktisch bei Vogelmalaria wirksame Substanzen. Z. Hyg. Infekt.-Krankh. 127, 151 [1947].

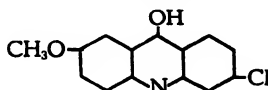
VI. UBER EINEN NEUEN, GEGEN VOGELMALARIA WIRKSAMEN VERBINDUNGSTYPUS

von

WALTER SALZER, HELMUT TIMMLER und HANS ANDERSAG

(Aus dem Wiss.-Chem. Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld.)

Die Chemotherapie der Malaria stützte sich bisher ausschließlich auf Verbindungen von ausgeprägt basischem Charakter. Das gilt sowohl für das Chinin als auch für die synthetischen Malariamittel: Plasmochin, Atebrin und Certuna. Die synthetisch gewonnenen Verbindungen haben ferner die gemeinsame Eigenschaft, daß eine an einem Heterocyclus kernständige Aminogruppe basisch alkyliert ist. Dementsprechend hat sich seit dem Erfolg des Plasmochins die Suche nach Malaria-wirksamen Verbindungen bisher auf basisch alkylierte heterocyclische Amine konzentriert. Andererseits ist aber bekannt, daß sich diese basischen Verbindungen unter Umständen spalten lassen, wobei z. B. beim Atebrin neben einem aliphatischen Diamin ein Acridon steht, das auch in der desmotropen Form als 9-Oxyacridinderivat wie nebenstehend geschrieben werden kann.

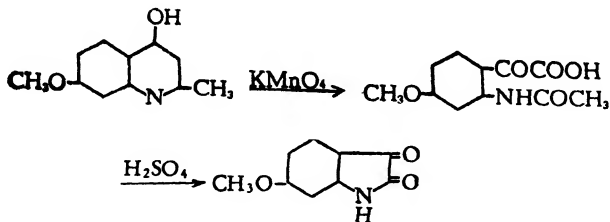


Diese Spaltprodukte der Atebrinreihe hatten sich aber bisher immer als unwirksam erwiesen. Wir waren deshalb sehr überrascht, als wir bei Untersuchungen an Chinolinverbindungen auf 4-Oxychinoline stießen, die sich bei der Prüfung in unserem Chemotherapeutischen Laboratorium (KIKUTH und MUDROW-REICHENOW) beim mit *Plasmodium praecox* infizierten Kanarienvogel wirksam zeigten.

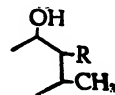
Die erste Beobachtung einer Wirksamkeit erfolgte beim 2-Methyl-3-allyl-4-oxychinolin. In ständiger Zusammenarbeit mit unserem Chemotherapeutischen Laboratorium erfolgte von dieser Verbindung ausgehend die Bearbeitung der Verbindungsgruppe. Es war für den Chemiker ein glücklicher Umstand, daß der Verbindungstyp reiche Variationsmöglichkeit bot, ohne daß sich größere experimentelle Schwierigkeiten in den Weg stellten. So wurden in den Jahren 1939 bis 1942 weit über 100 Verbindungen, meist sehr nahe verwandter Art, zur Prüfung gebracht, wobei uns die tierexperimentellen Ergebnisse des ROEHLschen Tests die notwendigen Korrekturen gaben

Als Ergebnis unserer Arbeit stellte sich das 2-Methyl-3-n-heptyl-4-oxy-7-methoxychinolin als wertvollste Verbindung heraus. Über die Eigenschaften dieser Verbindung und ihrer *o*-Acyllderivate am Malaria-infizierten Organismus werden KIKUTH und MUDROW-REICHENOW an anderer Stelle berichten, besonders über die von ihnen entdeckte kausalprophylaktische Wirkung dieser Substanzen. Die Verbindungen wurden unter dem Namen Endochin und Endochin A geprüft, wobei wir allerdings gleich erwähnen müssen, daß sich die Wirkung im wesentlichen auf die Heilung der Vogel malaria beschränkte und sich eine praktische klinische Verwertbarkeit nicht ergab.

Die Herstellung der Substanzen erfolgte naturgemäß nach verschiedenen Verfahren. Im allgemeinen wurden mesosubstituierte- β -Ketokarbonsäureester mit aromatischen Aminen kondensiert und nach KONRAD-LIMPACH³ zu den 4-Oxychinolinen ringgeschlossen. Substituenten in 3-Stellung konnten auch durch Allylumlagerung aus den Äthern der 4-Oxychinoline erhalten werden. Um zu 7-substituierten Verbindungen zu kommen, geht man bei der Synthese nach KONRAD-LIMPACH von metasubstituierten Anilinen aus. Dabei entstehen grundsätzlich Gemische von 5- und 7-substituierten Chinolinen, wobei die 7-Stellung bevorzugt ist. Der Nachweis der 7-Stellung wurde nur in einzelnen Fällen durch Abbau zur Methoxyanthranilsäure erbracht. Bei diesen Versuchen fand der eine von uns (A.) eine neue Bildungsweise substituiertes Isatine entsprechend dem Formelbild:



Alle in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen sind Derivate des Chinolins. Über parallel laufende Arbeiten, die die typische Gruppierung in andere Ringssysteme einzugliedern sich zur Aufgabe stellten, wird später noch berichtet werden. Es mag hier nur erwähnt werden, daß diese Arbeiten veranlaßt wurden durch die Beobachtung, daß auch Pyridinderivate, wie das 2,6-Dimethyl-3-allyl-4-oxypyridin, Wirksamkeit zeigen können.



Zusammenfassung: In 2,3-Dialkyl-4-oxy- bzw. -mercaptochinolinen wurde ein Typus von Verbindungen aufgefunden, die bei Malariainfizierten Kanarienvögeln Heilwirkung zeigen. Die Spezifität dieser Wirksamkeit wurde abgegrenzt. Beim Konstitutionsbeweis fand der eine von uns (A.) eine neue Bildungsweise von Isatinen.

L I T E R A T U R A N G A B E :

¹ W. K. FITCH, *Pharmac. J.* [London] **1945**, 182 cit. nach 2.

² I. STEPHAN, I. TONKIN u. I. WALKER, *Nature* [London] **156**, 629 [1945].

³ L. LIMPACH, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **64**, 969 [1931].

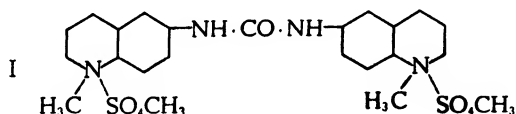
VII. QUARTÄRE CHINOLIN-VERBINDUNGEN

von

FRITZ SCHÖNHÖFER und HANS HENECKA

Wuppertal.

Durch die Untersuchungen von SCHÖNHÖFER und HENECKA¹ wurden erstmalig quartäre Chinolinverbindungen bekannt, die durch KIKUTH² als hochwirksam gegen die verschiedenen Piroplasmose-Erkrankungen erkannt wurden. Als besonders wirksam erwies sich der unter dem Namen *Acaprin* i. J. 1935 in die Chemotherapie eingeführte *N,N'*-Bis-(methyl-chinolylium-methylsulfat-6)-harnstoff I



der als spezifisches Heilmittel im Kampf gegen die Piroplasmose sich glänzend bewährt hat und allgemeine Anerkennung gefunden hat.

Die Versuche zur Synthese neuer Piroplasmose-Heilmittel und die wichtigsten während dieser Versuche erkannten Beziehungen zwischen Konstitution und chemotherapeutischer Wirkung sind in großen Zügen niedergelegt in der bereits erwähnten Arbeit der Verfasser³. Da nun gerade in dieser Reihe interessante Beziehungen zwischen Konstitution und chemotherapeutischer Wirkung aufgefunden wurden, seien im Folgenden die während dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse nunmehr näher dargelegt. Dabei ist von vornherein zu erwähnen und zu beachten, daß, wie ganz allgemein bei chemotherapeutischen Versuchsreihen festzustellen ist, die erhaltenen Ergebnisse nur streng gültig sind für die Reihe der quartären Carbamid- und Carbonamid-Verbindungen *N*-haltiger Heterocyclen; ein Rückschluß auf ähnliche Verhältnisse und Beziehungen bei anderen Verbindungsklassen ist daher ohne weiteres nicht möglich.

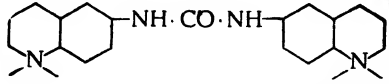
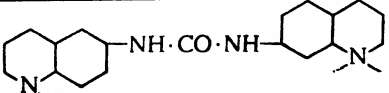
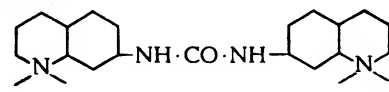
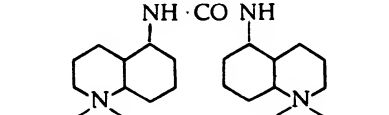
Den Ausgangspunkt unserer Versuche bildete die Feststellung von DOMAGK und KIKUTH⁴, denen es gelang, nachzuweisen, daß dem



Trypaflavin eine spezifische Wirkung gegen die Piroplasmose zukam. Wir nahmen daher als Arbeitshypothese an, daß die Piroplasmose-Wirksamkeit des Trypaflavins bedingt sei durch den quartären Ringstickstoff; da nun andererseits carbamid- bzw. carbonamidartig verknüpften Ringsystemen nach Art des Germanins (Bayer 205) Wirkung bei Protozoen-Erkrankungen zukommt, versuchten wir, in der Reihe der quartären carbamid- bzw. carbonamidartig verknüpften N-haltigen Heterocyclen nach piroplasmose-wirksamen Substanzen zu suchen. Als heterocyclisches Ringsystem wählten wir zunächst das Chinolin, einmal deswegen, weil den Verbindungen des Chinolins bereits chemotherapeutische Aktivität zukommt, und zum andern der leichten Zugänglichkeit dieser Verbindungen wegen, die eine große Anzahl verschiedenster Verbindungen dieser Reihe nach üblichen Methoden bequem herzustellen gestattete. Chinolinderivate wurden schließlich auch deswegen gewählt, weil den quartären Chinolinen i. allg. Farbstoffeigenschaften nicht in dem Maße zukommen wie den quartären Acridinderivaten; Farbstoffe als Chemotherapeutika bedingen jedoch in der Praxis mancherlei Nachteile, wie die Erfahrungen bei der Anwendung des Trypanblau und des Trypaflavins als Piroplasmoseheilmittel gezeigt hatten.

Dieser Arbeitshypothese war nun ein voller Erfolg beschieden: der symmetrische Harnstoff des 6-Amino-N-methyl-chinolinium-methylsulfats I, der bald nach Beginn der Versuche dargestellt wurde, erwies sich nach den Untersuchungen KIKUTHs bei der durch *Babesia canis* hervorgerufenen Infektion des Hundes als hochwirksames Piroplasmoseheilmittel: bei einer tödlichen Dosis (Dos. let.) von 3 mg/kg und einer im allgemeinen gut vertragenen Dosis (Dos. tol.) von 2 mg/kg erwies sich bei intravenöser Applikation eine Dosis von 1/16 mg/kg (Dos. min.) als noch gut wirksam, da hierdurch bereits das Auftreten der Parasiten im strömenden Blut nach der Infektion im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren um mindestens 5—6 Tage verzögert wurde. Das Acaprin besitzt also, was die Wirkungsbreite anbetrifft, einen chemotherapeutischen Index von 1 : 32. Während es bei der doppelt so großen therapeutischen Dosis von 1/8 mg/kg gelingt, das Erscheinen der Parasiten in der Regel um durchschnittlich 8-12 Tage im Vergleich zu den Kontrollen hintanzuhalten, bewirkt bereits die einmalige Dosis von 1/4 mg/kg eine Sterilisation des Organismus (Dos. cur.); es tritt vollkommene Heilung ein, da sich die geheilten Tiere mit demselben Stamm reinfizieren lassen. Der Heilungsindex, d. h. das Verhältnis der mit Sicherheit heilenden Dosis zu der noch vertragenen, beträgt demnach 1 : 8.

Als erstes bedeutungsvolles Ergebnis der Untersuchungen ist nun hervorzuheben, daß Heilwirkung bei Piroplasmose bei den einfachen unsubstituierten Dichinolyl-harnstoffen nur dann erzielt wurde, wenn, wie die folgende Tabelle 1 zeigt, die Harnstoffbrücke in der 6- bzw. 7-Stellung des Chinolinringes eingreift:

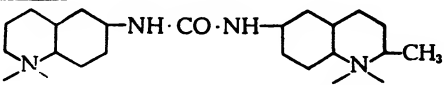
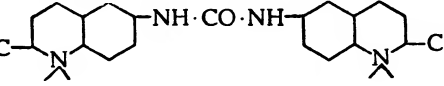
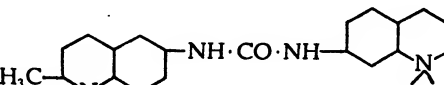
Tabelle 1

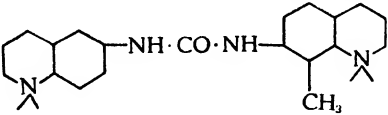
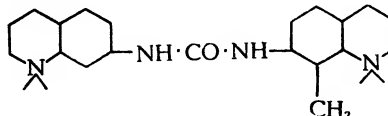
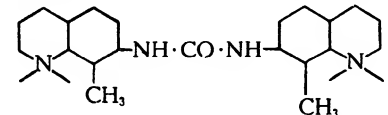
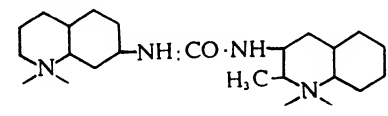
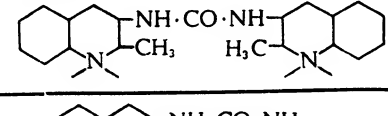
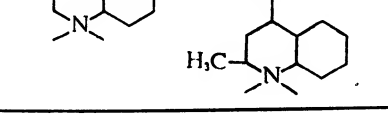
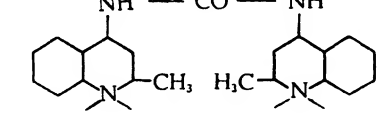
Präp. Nr.	Konstitution	Dos. let.	Dos. tol.	Dos. cur.	Heilungsindex	Dos. min.	Wir-kungsindex
83		3 ^{f)}	2	1/4	1:8	1/16	1:32
190		5	2	1/4	1:8	1/8	1:16
147		3	2	1/4	1:8	1/8	1:16
148		—	5	∅	—	—	—

*)  bedeutet  ; f) jeweils mg/kg.

Weiterhin hat sich dann als besonders bemerkenswert ergeben, daß, wie die nachfolgende Tabelle 2 zeigt, die Substitution durch Methyl im allgemeinen die Piropilasmose-Wirksamkeit der einfachen Dichinolyharnstoffe stark beeinträchtigt:

Tabelle 2

Präp. Nr.	Konstitution	Dos. let.	Dos. tol.	Dos. cur.	Heilungsindex	Dos. min.	Wir-kungsindex
256		5	2	1/4	1:8	1/8	1:16
249		2	1	—	—	1	1:1
251		5	2	1/2	1:4	1/4	1:8

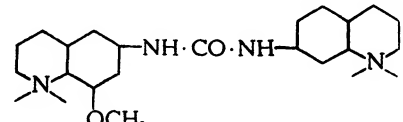
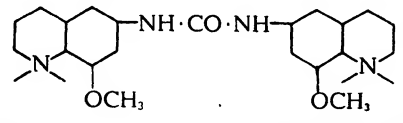
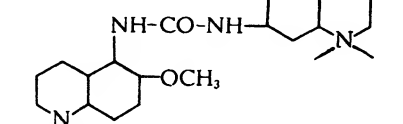
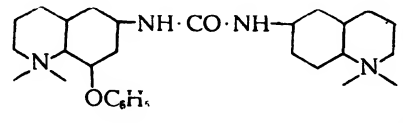
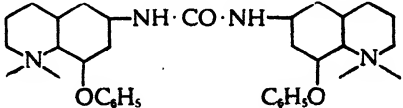
Präp. Nr.	Konstitution	Dos. let.	Dos. tol.	Dos. cur.	Heilungsindex	Dos. min.	Wirkungsindex
261		3	1,5	1	1:1,5	1/4	1:6
260		7,5	5	1,5	1:3,3	1/2	1:10
242		5	3	—	—	1/2	1:6
205		30	15	—	—	—	—
142		—	10	—	—	10	1:1
287		10	5	1	1:5	1/8	1:40
302		40	20	—	—	—	—

Während der Ersatz eines Chinolinringes des Acaprins durch den Chinaldinrest lediglich den Wirkungsindex ohne Beeinträchtigung der Heilwirkung auf die Hälfte herabsetzt, (Präp. 256), ist das dem Acaprin entsprechende Derivat des 6-Aminochinaldins (Präp. 249) nur noch sehr schwach wirksam. Gleiche Verhältnisse finden sich bei der Substitution der 8-Stellung durch Methyl; bei einer CH₃-Gruppe (Präp. 261) Herabsetzung und bei zwei CH₃-Gruppen (Präp. 242) Auslöschung der Heilwirkung. Dabei ist hervorzuheben, daß im Hinblick

auf die therapeutische Wirksamkeit der Derivate des 4-Aminochinaldins (vgl. das nachfolgende Kapitel) der quartäre Harnstoff aus 4-Aminochinaldin bei einer 10mal geringeren Giftigkeit als Acaprin keine Piroplasmosewirkung mehr besitzt (Präp. 302), während Ersatz nur eines Chinolinrestes des Acaprins durch 4-Aminochinaldin (Präp. 287) bei Herabsetzung der Giftigkeit auf die Hälfte die Heilwirkung auf ca. die Hälfte herabsetzt bei Erhaltung der Wirkungsbreite. Greift die Harnstoffbrücke in 3-Stellung ein, so genügt jedoch bereits der Ersatz nur eines Aminochinolinrestes durch 3-Aminochinaldin, um die Piroplasmosewirksamkeit zu vernichten. (Präp. 205).

Auch die Substitution durch eine oder zwei Methoxy- oder Phenoxygruppen brachte keine Wirkungssteigerung, sondern Herabsetzung bzw. Vernichtung der Heilwirkung, wie aus den in Tabelle 3 mitgeteilten Versuchsergebnissen hervorgeht:

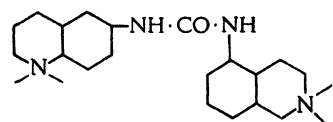
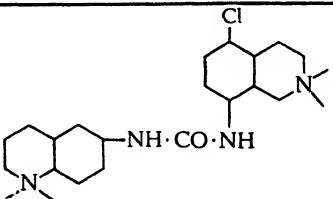
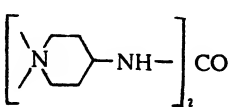
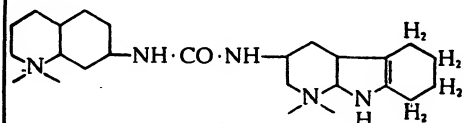
Tabelle 3

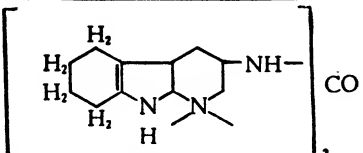
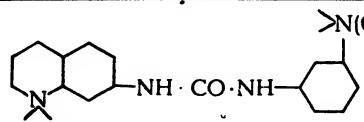
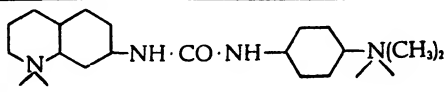
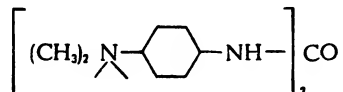
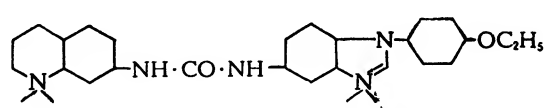
Präp. Nr.	Konstitution	Dos. let.	Dos. tol.	Dos. cur.	Heilungsindex	Dos. min.	Wirksamkeitsindex
210		—	5	3	1:1,6	1/2	1:10
124		5	2	—	—	i	1:2
211		5	2	—	—	—	—
269		1	1/2	—	—	—	—
268		7,5	3	—	—	—	—

Die Versuche an substituierten Derivaten des Acaprins zeigen also übereinstimmend, daß die Wirksamkeit des Acaprins in hohem Maße substitutionsempfindlich ist; es überrascht daher nicht, daß auch das 5,5'-Dinitro-acaprin ebenso wie auch Chlorsubstitutionsprodukte unwirksam geworden sind. Während im Gegensatz zum Chinaldinderivat des Acaprins (Präp. 249; Tab. 2) das 3,3'-Dimethyl- und auch Diaethylderivat bei gesteigerter Giftigkeit noch hochwirksam sind, ist das entsprechende Lepidinderivat zwar ebenfalls sehr giftig, aber unwirksam. Die bekannte Sonderstellung der α - und γ -Substituenten tritt also auch bei der chemotherapeutischen Wirksamkeit zutage.

Erwähnenswert erscheinen weiterhin die in Tabelle 4 wiedergegebenen Ergebnisse von Versuchen, einen oder beide Chinolinreste des Acaprins durch andere N-haltige Heterocyclen oder durch den Dimethylamino-phenylrest zu ersetzen:

Tabelle 4

Präp. Nr.	Konstitution	Dos. let.	Dos. tol.	Dos. cur.	Heilungsindex	Dos. min	Wirksamkeitsindex
189		3	2	—	—	1/2	1:4
191		5	3	—	—	3	1:1
122		—	10	—	—	10	1:1
208		5	2	—	—	2	1:1

Präp.-Nr.	Konstitution	Dos. let.	Dos. tol.	Dos. cur.	Heilungs-index	Dos. min.	Wirksamkeits-index
121		3	1	—	—	—	—
304		10	5	—	—	7,5	ca. 1:1
216		5	2	1/2	1:4	1/4	1:8
303		3	2	—	—	1	1:2
306		10	5	4	ca. 1:1	1/2	1:10

Dabei zeigt sich also, daß beim Ersatz eines 6-Amino-chinolinrestes durch 5-Amino-isochinolin (Präp. 189) oder durch 5-Chlor-8-amino-isochinolin (Präp. 191) eine nur noch geringe Piroplasmose-Wirksamkeit erhalten geblieben ist. Ähnliches gilt vom symmetrischen Harnstoff sowohl des 4- als auch des 3-Amino-pyridins (Präp. 122); beide Verbindungen sind nahezu unwirksam. Auch das etwas kompliziertere 3-Amino-carbolidin (Präp. 208 u. 121) brachte keine Verbesserung; dagegen erscheint bemerkenswert, daß dem bisquartären Harnstoff aus *p*-Amino-dimethylanilin (Präp. 303) eine, wenn auch nur geringe Piroplasmose-Wirksamkeit zukommt. Beim Ersatz nur eines Amino-chinolinrestes durch *p*-Amino-dimethyl-anilin (Präp. 216) bleibt daher sogar die Heilwirkung noch erhalten, während die entsprechende Verbindung mit *m*-Amino-dimethyl-anilin (Präp. 304) nur noch eben wirksam ist.

Ersetzt man einen der beiden Chinolinringe durch den Rest des 3-*p*-Aethoxyphenyl-6-aminobenzimidazols (Präp. 306), so erhält man

eine Substanz, die ebenfalls noch imstande ist, piroplasmose-infizierte Hunde zu heilen; außerdem kommt dieser Substanz schwache trypanocide Wirkung zu.

Interessant erscheinen in diesem Zusammenhang Versuche, den Einfluß einer Hydrierung eines der beiden Chinolinreste zu studieren. Wie die nachfolgende Tabelle 5 zeigt, führt auch diese Veränderung des Moleküls des bisquartären Dichinolylharnstoffs zu einer Herabminderung der Wirksamkeit:

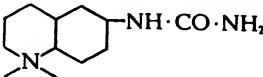
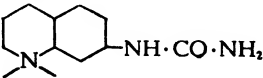
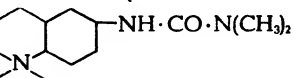
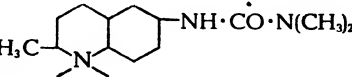
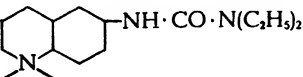
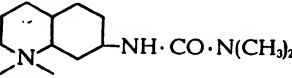
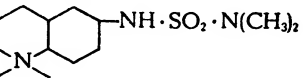
Tabelle 5

Präp. Nr.	Konstitution	Dos. let.	Dos. tol.	Dos. cur.	Heilungsindex	Dos. min.	Wirksamkeitsindex
178		1	1/4	—	—	1/16	1:4
265		5	3	1	1:3	1/4	1:12
266		5	3	2	1:1,5	1/2	1:4

Während also Ersatz eines Chinolinrestes des Acaprins durch 6-Amino-N-methyl-tetrahydrochinolin zu Erhöhung der Giftigkeit und Auslöschung der Heilwirkung führt (Präp. 178), bleibt die Heilwirkung beim Einbau des 7-Amino-N-methyl-tetrahydrochinolins erhalten (Präp. 265) und zwar sowohl bei der Kombination mit 6-, als auch, wenn auch etwas schwächer, mit 7-Amino-chinolin (Präp. 266).

Während also sowohl direkte Substitution des Acaprins, als auch Ersatz des Chinolins durch andere N-haltige Heterocyclen keine Fortschritte brachten, gelang es dennoch, durch Abwandlung eines der beiden Chinolinreste zu einem Erfolg zu gelangen: während der einfache quartäre Chinolyl-6-harnstoff (Präp. 128) wirkungslos ist, ist der quartäre N-(Chinolyl-6)-N'-dimethylharnstoff (Präp. 489) gegen Piroplasmose voll wirksam, wie die in Tabelle 6 mitgeteilten Versuchsergebnisse dieser und ähnlicher Substanzen zeigen:

Tabelle 6

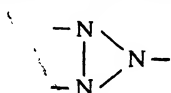
Präp. Nr.	Konstitution	Dos. let.	Dos. tol.	D. s. cur.	Heilungs-index	Dos. min.	Wir-kungs-index
128	 <chem>Nc1ccc2c(c1)ncn2</chem>	—	20	—	—	20	1:1
241	 <chem>Nc1ccc2c(c1)ncn2</chem>	20	10	—	—	—	—
489	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc2c(c1)ncn2</chem>	10	5	1,5	1:3	1/2	1:10
524	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc2c(c1)nc(C)n2</chem>	3	1,5	1/4	1:6	1/8	1:12
525	 <chem>CCN(CC)C(=O)Nc1ccc2c(c1)ncn2</chem>	—	5	—	—	3	1:1
526	 <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc2c(c1)ncn2</chem>	—	7	3	1:2	—	—
534	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)Nc1ccc2c(c1)ncn2</chem>	10	7	—	—	—	—

Hierbei ist einmal besonders hervorzuheben, daß das bisher stets zu beobachtende Gesetz der Substitutionsempfindlichkeit hier für das entsprechende Chinolinderivat nicht gilt: es tritt im Gegenteil durch die α -Substitution durch Methyl noch Wirkungssteigerung ein, die Präparat 524 dem Acaprin fast gleichwertig macht. Während die quartäre Dimethyl-carbamid-Verbindung des 7-Amino-chinolins noch Heilwirkung gegen Piroplasmose besitzt, zerstört bereits die Diäthyl-carbamid-Gruppe vollkommen die Wirksamkeit ebenso wie der Ersatz der $N(CH_3)_2$ -Gruppe in Präp. 524 durch den Piperidylrest. Desgleichen geht die Wirkung verloren beim Ersatz der Dimethyl-carbamid-Gruppe durch den entsprechenden Dimethyl-sulfamid-Rest (Präp. 534).

Die zuletzt erwähnten Ergebnisse leiten nun über zu Versuchen, durch eine Abwandlung der Harnstoffbrücke selbst die Wirksamkeit der quartären Chinolin-Verbindung zu beeinflussen. Hierbei hat sich

nun zunächst ergeben, daß eine Veränderung der Brücke zumeist eine Herabsetzung der Wirksamkeit nach sich zieht; so reicht beispielsweise die an sich noch erhaltene Wirksamkeit der dem bisquartären Dichinolyl-6- und 7-harnstoff entsprechenden Thioharnstoffe zu einer vollkommenen Sterilisation der Piroplasmose-Infektion nicht mehr aus, während die dem Acaprin entsprechende Guanidin-Verbindung hierzu noch eben ausreichende Wirksamkeit besitzt (Heilindex ca. 1:2, Wirkungsindex ca. 1:4). Ersatz der Carbonylgruppe durch den Oxalylrest führt jedoch zu einer nahezu wirkungslosen Verbindung.

Aber auch diesen Versuchen war schließlich ein bemerkenswerter Erfolg beschieden, als in Zusammenarbeit mit ANDERSAG⁶ die Harnstoffbrücke ersetzt wurde durch den Pseudoazimido-Rest,



wie die in folgender Tabelle 7 zusammengestellten Versuchsergebnisse mit derartigen Substanzen dartun:

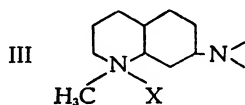
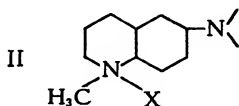
Tabelle 7

Präp. Nr.	Konstitution	Dos. let.	Dos. tol.	Dos. cur.	Heilungsindex	Dos. min.	Wirkungsindex
330		5	3	1/4	1:12	1/32	1:96
331		10	5	3	1:2	3/4	1:7
325		5	2	—	—	2	1:1
329		—	5	1	1:5	1/2	1:10

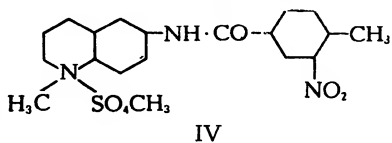
Greift die in 5,6-Stellung des einen Chinolinrestes verankerte Pseudo-azimido-Brücke in die 6-Stellung des anderen Chinolinringes ein, so erhält man eine Substanz (Präp. 330), die das Acaprin sowohl im Heilungs- als auch im Wirkungsindex noch übertrifft. Auch in dieser Reihe ist nun volle Piroplasmose-Wirksamkeit nur dann noch zu erzielen, wenn die Brücke die 7-Stellung des zweiten Chinolinringes besetzt (Präp. 331); greift die Brücke hingegen in die 5-Stellung ein (Präp. 325), so geht die Wirksamkeit fast vollkommen verloren, während unter Verwendung des 5-Amino-isochinolins (Präp. 329) noch volle Piroplasmosewirkung erreicht wird.

Neben der Pseudo-azimido-Brücke führt auch die Azo- bzw. Azoxy-verknüpfung beider Chinolinreste in 6-Stellung zu wirksamen Verbindungen; so besitzt das bisquartäre 6,6'-Azoxy-chinolin einen Heilungsindex von ca. 1:2.

Aus diesen Versuchen ergibt sich das allgemeine Prinzip, daß quartäre Abkömmlinge von Aminochinolinen dann Wirksamkeit gegen Piroplasmose entfalten, wenn im Molekül die beiden Bausteine II bzw. III



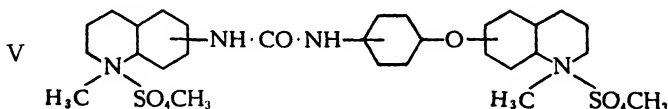
enthalten sind. Dabei tritt volle Piroplasmosewirkung i. allg. nur dann ein, wenn die Bausteine II oder III zweimal im Molekül enthalten sind, wenn es auch in besonderen Fällen (vgl. Präp. 489 u. 524, Tab. 5) gelingt, mit einem einzigen Chinolinrest der bezeichneten Konstitution auszukommen. So gelingt es z. B. durch einfache Carbonamid-Verknüpfung des quartären Chinolinringes mit einem substituierten Phenylrest³ zur Verbindung IV zu einer Substanz zu gelangen, der bei einem Wirkungsindex von 1:3 ein Heilungsindex von 1:2 zukommt. Bereits geringe Abwandlungen der Verbindung IV, wie Reduktion der Nitrogruppe oder Stellungsveränderungen der Substituenten, machen die dann erhaltenen Substanzen wirkungslos.



Es ist selbstverständlich, daß auch die Natur des am quartären Ringstickstoff sitzenden Alkylradikals nicht ohne Einfluß auf die chemotherapeutische Wirksamkeit ist: so führt bereits der Ersatz der beiden N-Methylgruppen des Acaprins durch Aethylgruppen zu einer deutlichen Abschwächung der Piroplasmosewirkung (Heilungsindex ca. 1:2 bei einem Wirkungsindex von 1:4), während die entsprechende N-Allyl-Verbindung nur noch eben angedeutete Wirksamkeit besitzt.

Bei der systematischen Durchprüfung der einfachen Dichinolylharnstoffe hatte sich nun als besonders bemerkenswert weiterhin ergeben, daß fast immer dann neben der Piroplasmosewirkung auch trypanocide Wirksamkeit auftritt, wenn die Harnstoffbrücke in die 7-Stellung des quartären Chinolinringes eingreift. Es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, diese trypanocide Wirksamkeit zu steigern und unter Umständen auch Wirksamkeit gegen Spirochaeten zu erzielen. Diese Versuche wurden im Wesentlichen geleitet von der Vorstellung, daß nach dem Vorbild der Germaninreihe trypanocide Wirkung nur bei Verkettung mehrerer Ringe zu höhermolekularen Verbindungen erhalten wird; daneben erschien es nicht unwahrscheinlich, durch Molekülvergrößerung auch die Piroplasmose-Wirksamkeit noch weiter zu steigern.

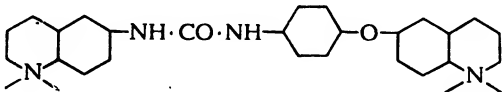
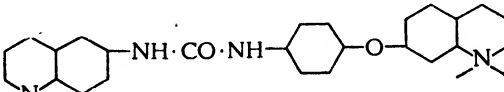
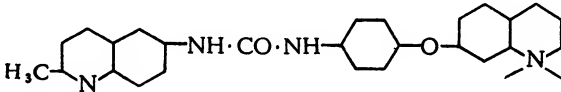
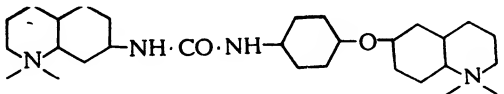
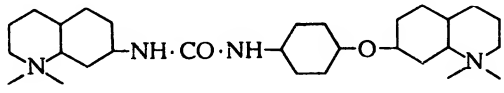
Es wurde daher eine große Anzahl von Verbindungen dargestellt, bei denen zwischen die beiden quartären Chinolinreste ein Benzolring eingebaut ist, wobei zum mindesten einmal die Verknüpfung des mittleren Benzolringes mit einem der beiden quartären Chinolinreste durch eine Carbamidbrücke bewirkt wurde. Diesen Versuchen war jedoch ein praktisch verwertbarer Erfolg nicht beschieden; dennoch erscheinen die hierbei erzielten Ergebnisse theoretisch interessant im Hinblick auf die Erforschung der Beziehungen zwischen Konstitution und chemotherapeutischer Wirkung. In diesem Zusammenhang sind zunächst erwähnenswert Verbindungen, die erhalten wurden durch Verknüpfung des eingebauten Benzolringes über eine Sauerstoffbrücke mit dem außenstehenden Chinolinring, also Substanzen vom Typus V



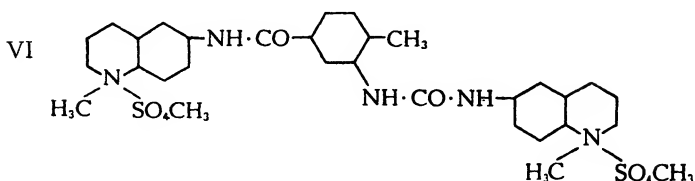
Die Wirksamkeit solcher Verbindungen zeigt Tabelle 8.

Bei den Verbindungen dieser Versuchsreihe fällt zunächst auf die z. T. erhebliche Erhöhung der Giftigkeit; dafür genügt aber bereits bei Präp. 183 $^{1/16}$ mg/kg zur vollkommenen Sterilisation des piroplasmose-infizierten Organismus. Präp. 183 zeigt somit die niedrigste bisher beobachtete Dos. cur. Die höchstwirksame Verbindung ist auch hierbei diejenige, bei der die Brücke bei beiden Chinolinringén in 6-Stellung eingreift; Verschiebung einer der beiden Haftstellen in die 7-Stellung bewirkt in Analogie zu den früheren Ergebnissen eine Herabminderung der Wirksamkeit. Daneben ist auch der bekannte Einfluß der α -Methylgruppe deutlich feststellbar (Präp. 252). Trypanocide Wirkung kommt den Verbindungen dieser Versuchsreihe nicht zu.

Tabelle 8

Präp. Nr.	Konstitution	Dos. let.	Dos. tol.	Dos. cur.	Heilungsindex	Dos. min.	Wirkungsindex
183		1,5	3/4	1/16	1:12	1/32	1:24
193		2	1	1/8	1:8	1/32	1:32
252		1/4	1/8	1/8	1:1	1/16	1:2
245		1/2	1/4	—	—	1/16	1:4
206		1/2	1/4	—	—	1/32	1:8
143	$\left[\text{Quinoline ring} - \text{O} - \text{Cyclohexane ring} - \text{NH} \right]_1 \text{CO}$	1	1/2	—	—	1/4	1:2
131	$\left[\text{Quinoline ring} - \text{O} - \text{Cyclohexane ring} - \text{NH} \right]_2 \text{CO}$	2	1,5	—	—	1	1:1,5

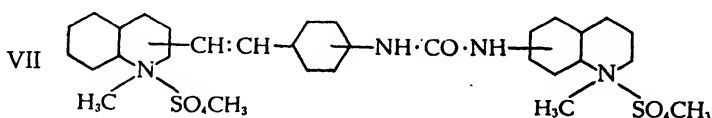
In enger Anlehnung an das Aufbauprinzip des Germanins wurde auch eine Reihe von Verbindungen vom Typ VI



dargestellt, die jedoch überraschenderweise weder Piroplasmose- noch Trypanosomen-Wirkung erkennen ließen. Es bestätigt sich hier die sowohl bei chemotherapeutischen als auch bei pharmakologischen Versuchsreihen oft gemachte Beobachtung, daß eine Vereinigung zweier an sich wirksamer Prinzipien in einem Molekül zu absoluter Wirkungslosigkeit führt. Immerhin verdient hervorgehoben zu werden, daß Verbindungen des Typs VI Wirksamkeit gegen Bakterien (Streptokokken) erkennen ließen.

Ersetzt man in VI die Carbonamidgruppe durch den Pseudo-azimido-Rest und entfernt man die *p*-ständige CH_3 -Gruppe, so erhält man Verbindungen mit schwacher trypanocider Wirkung, die wiederum stark substitutionsempfindlich ist.

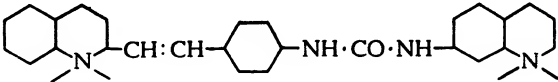
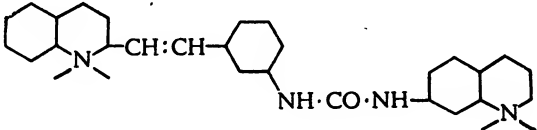
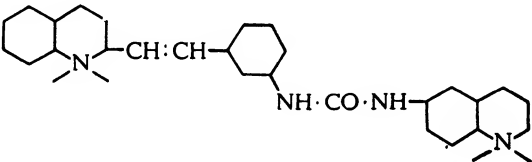
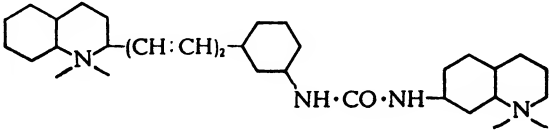
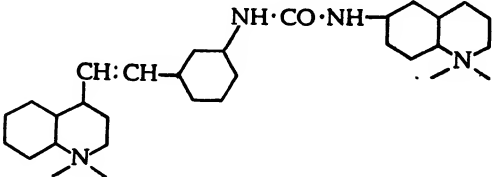
Ausgedehnte Versuche wurden unternommen, durch Variation des Verbindungstypus VII

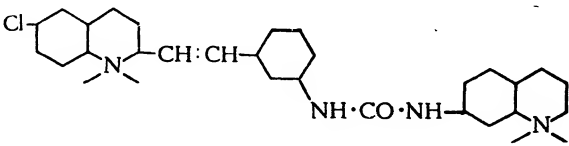
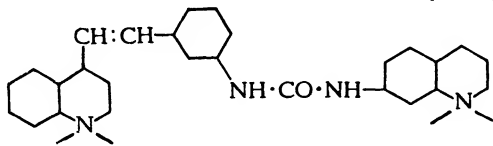


zu Substanzen mit trypanocider Wirkung zu gelangen. Ähnliche Styryl-Verbindungen, jedoch ohne die quartäre Chinolyl-carbamid-Gruppe, hatte bereits BROWNING⁹ als trypanocid-wirksam beschrieben. Die Mehrzahl dieser α - oder γ -Styrylverbindungen erwies sich denn auch als trypanocid z. T. recht hoch wirksam; trotzdem war vollkommene Heilung mit keiner der Verbindungen dieses Typs zu erreichen, da stets Rezidive auftraten; der Krankheitsverlauf konnte also wohl verzögert, nicht aber unterbrochen werden.

Die folgende Tabelle 9 gibt den Wirkungsindex einer Reihe solcher Verbindungen wieder, der bei der von KIKUTH durchgeführten Untersuchung der trypanociden Wirksamkeit dieser Substanzen gefunden wurde:

Tabelle 9

Präp. Nr.	Konstitution	Wirkungind. bei Tryp.			Piroplasmose	
		Congol.	Dour.	Gamb.	Heil-index	Wirkungsindex
234		1:10	1:3	—	—	1:4
236		1:8	1:8	1:12	1:2	1:15
285		1:40	1:120	1:65	1:2	1:5
372		—	1:7	1:13	1:1	1:3
346		—	Spur	Spur	—	1:2

Präp.-Nr.	Konstitution	Wirkungsind. bei Tryp.			Piroplasmose	
		Congol.	Dour.	Gamb.	Heil-index	Wirkungs-index
376		—	1:1	1:66	—	1:1
347		1:13	1:65	1:6,5	—	1:2

Dabei fällt zunächst auf, daß Voraussetzung zur Erzielung hoher Wirksamkeit die *m*-Verknüpfung des mittleren Benzolringes ist, eine Bedingung, die an die Verhältnisse der Germaninreihe erinnert. Nach den Untersuchungen KIKUTHs¹⁰ scheint bei dieser Verbindungsreihe auch chemotherapeutisch derselbe Wirkungsmechanismus vorzuliegen wie beim Germanin. Die Analogie zum Germanin kommt auch darin zum Ausdruck, daß die trypanocide Wirksamkeit sehr stark substitutionsempfindlich ist, besonders im Hinblick auf den mittleren Benzolring: substituiert man in den Verbindungen 236 und 285 den Benzolring in *p*-Stellung zur Styrylgruppe durch die Methyl-, Chlor-, Dimethylamino- oder Oxygruppe, so geht die trypanocide Wirkung nahezu vollkommen verloren; ebenso erlischt diese Wirkung bei dem 285 entsprechenden Chinolinderivat.

Es wurde bereits erwähnt, daß trypanocide Wirkung besonders dann fast regelmäßig auftritt, wenn die quartäre Carbamidverbindung sich ableitet vom 7-Amino-chinolin; so zeigt bereits der mit Acaprin isomere *N,N'*-Bis-(methylchinolylium-methylsulfat-7)-harnstoff bei *Tryp. Congolense* Wirkung bei einem Index 1:2. Diese Betonung der 7-Stellung bei der trypanociden Wirkung kommt besonders gut zum Ausdruck beim Vergleich der Präparate 346 und 347 (Tab. 9).

Daß diese Styryl-Harnstoffe auch Piroplasmose-Wirkung besitzen, war zu erwarten; immerhin ist auffallend, daß die einfachen unsubstituierten Verbindungen 236 und 285 noch recht beachtliche Heilwirkung gegen Piroplasmose erkennen lassen.

Substituiert man in den Präparaten 236 und 285 den die Styrylgruppe tragenden Chinolinring in 6-Stellung durch die Dimethyl-

amino-, Dimethyl-sulfamino-, Carbamido- oder Oxygruppe, so geht die trypanocide Wirkung verloren; dagegen bleibt bei Substitution durch die Methoxy-Gruppe die Wirksamkeit im Wesentlichen erhalten. Substitution in 4-Stellung dieses Chinolinringes durch die Dimethyl-amino-Gruppe führt zu einer nur geringen Abschwächung der Wirksamkeit, während Ersatz der Harnstoffbrücke durch den Pseudo-azimido-Rest in dieser Verbindungsklasse überraschenderweise zu vollkommener Wirkungslosigkeit führt. Vertauscht man in den Präparaten 235 und 285 den die Styrylgruppe tragenden Chinolinring durch den Rest des Chinazolins, so bleibt die trypanocide Wirkung im Wesentlichen erhalten.

KIKUTH und MUDROW¹¹ schlossen aus ihren Versuchen über die Wirkung des Acaprin auf die Erreger der Piroplasmose, daß die Wirkung dieses Chemotherapeuticums auf die Parasiten im Wesentlichen als eine direkte aufgefaßt werden muß. Da nun auch die Wirkung des Germanins auf die Erreger der Schlafkrankheit als eine direkte Schädigung der Parasiten aufgefaßt wird, so ergibt sich nunmehr* die interessante Schlußfolgerung, daß die chemotherapeutische Wirksamkeit einer Verbindungsklasse dann als direkte Beeinflussung der Parasiten aufzufassen ist, wenn ihre Wirksamkeit wie bei der Acaprin- und Germaninreihe stark substitutionsempfindlich ist.

Rein chemisch-präparativ ist zu sagen, daß die Darstellung der beschriebenen Verbindungen durchweg nach üblichen Methoden erfolgte; erwähnenswert erscheint hierbei jedoch das Folgende:

1. Die Darstellung der unsymmetrischen Harnstoffe erfolgte durch Verkochung von Carbonsäure-aziden bei Gegenwart des gewünschten Arylamins in benzolischer Lösung, wodurch die unsymmetrischen Harnstoffe besonders rein und frei von Nebenprodukten erhalten werden.

2. Als geeignetes Lösungsmittel zur Anlagerung von Dimethylsulfat an die tertiäre Verbindung hat sich durchweg das Nitrobenzol erwiesen. Die Addition des Dimethylsulfats, die bei den Dichinolylharnstoffen scharf in zwei Stufen vor sich geht, ist dann bei 90-100° C durchweg in ca. ½ Stunde beendet, wenn die 8-Stellung frei ist; bereits bei Anwesenheit einer Methylgruppe in 8-Stellung ist die Addition jedoch erschwert und gelingt erst glatt bei 150-180° bei längerer Einwirkung. Überraschenderweise stört nun eine Methoxy- oder eine Phenoxygruppe die Anlagerung nur geringfügig, während eine in 8-Stellung eingreifende Carbonamid- oder Carbamidgruppe die Anlagerung des Dimethylsulfats stark erschwert.

Außer Nitrobenzol hat sich in besonderen Fällen, besonders bei den einfachen Dichinolylharnstoffen, ein Gemisch von Chloroform und Methanol im Verhältnis ca. 5:1 als recht brauchbares Lösungsmittel erwiesen.

3. Das zu den Anlagerungen an die tertiären Verbindungen stets benutzte Dimethylsulfat erhält man am bequemsten schwefelsäurefrei durch Destillation des technischen Produkts im Wasserstrahlvakuum unmittelbar vor Ausführung des Versuchs.

Vorliegende Arbeit wurde durchgeführt im wiss.-chem. und im chemotherap.-Institut der I. G. Farbenindustrie, AG., Werk Elberfeld.

L I T E R A T U R A N G A B E :

¹ Med. u. Chem. **IV**, 156 [1942]; s. a. HORLEIN, Med. u. Chem. **III**, 7 [1936]; **IV**, 19 [1942]; DRP. 583207.

² Zbl. Bakteriologie Parasitenkunde Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **135**, 135 [1935]; Vet. med. Nachr. [1938], Sonderheft Internat. Tierärztekongreß, Zürich; W. KIKUTH u. L. MUDROW, Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. **96**, 125 [1939].

³ SCHÖNHOFER u. HENECKA, l. c.

⁴ Zbl. Bakteriologie Parasitenkunde Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **118**, 401 [1930].

⁵ Klinischer Prüfungsname: Akiron B.

⁶ DRP. 626733.

⁷ Klinischer Prüfungsname: Akiron C.

⁸ DRP. 590239.

⁹ Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B **110**, 249 u. 372 [1932], **113**, 293 [1935]. Trop. Dis. Bull. **32** [1935] Nr. 1, 28; s. a. E. P. 495783.

¹⁰ Unveröffentlichte Beobachtung.

¹¹ l. c.

VIII. 4-AMINO-CHINOLINE

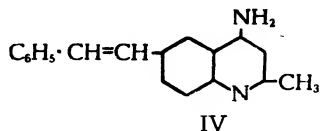
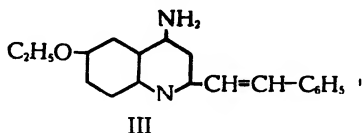
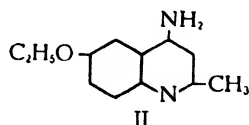
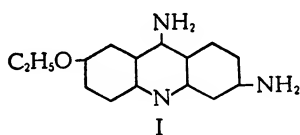
von
HANS HENECKA

Ungefähr gleichzeitig mit den im vorhergehenden Kapitel geschilderten Versuchen zur chemotherapeutischen Erschließung quartärer Chinolin-derivate führte JENSCH¹ im I. G.-Werk Höchst/Main Versuche durch, in der Reihe des 4-Amino-chinolins nach neuen Chemotherapeutica zu suchen. Beim Vergleich dieser beiden unabhängig voneinander durchgeführten Arbeiten ist nun besonders auffallend und bemerkenswert, daß es bei beiden Versuchsreihen auf nahezu gleichen Wegen gelungen ist, chemotherapeutisch aktive Substanzen aufzufinden. So war bereits die Veranlassung, Derivate des Chinolins zu wählen, auch bei den Versuchen von JENSCH die chemotherapeutische Wirksamkeit gewisser Derivate des Acridins. Während dort das Trypaflavin zu neuen Versuchen anregte, waren es hier Derivate des *ms*-Amino-acridins, vornehmlich das Rivanol I:

wobei es auch hier zunächst galt, die störende Farbstoffnatur der Amino-acridine durch verwandte Derivate des Chinolins auszuschalten.

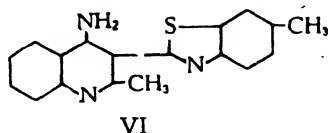
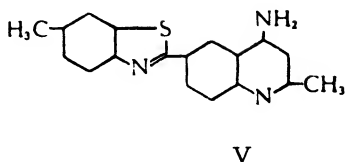
Das zunächst in Anlehnung an die Struktur des Rivanols dargestellte 6-Aethoxy-4-amino-chinaldin II erwies sich nun als chemotherapeutisch kaum wirksam. Zur Entwicklung der vermuteten chemotherapeutischen Aktivität der

4-Aminochinolin-Konfiguration wurde daher dazu übergegangen, durch Molekülvergrößerung mittels Einbau weiterer wirksamer Prinzipien zu einem Erfolg zu gelangen. Versuche in dieser Richtung führten zu einem günstigen Ergebnis: die aus II leicht darstellbare 2-Styrylverbindung III



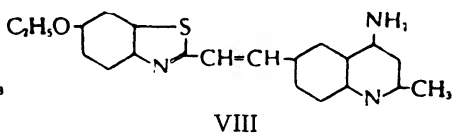
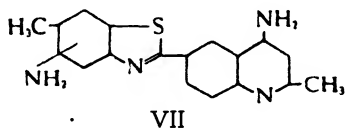
zeigte ebenso wie das entsprechende 6-Styryl-derivat IV bereits bemerkenswerte bakterizide Wirkung². Die Weiterentwicklung dieser

Versuchsreihe führte dann in dem Derivat V des Dehydro-thio-toluidins³,



das durch die im Thiazolring liegende -N:C-Doppelbindung eine gewisse Analogie mit der -CH:CH-Doppelbindung in IV erkennen läßt, zu einem 4-Amino-chinaldin-derivat, das nicht nur starke Wirksamkeit gegen Kokken, sondern auch gegen Tuberkelbazillen besitzt. In dieser Reihe wurde dann weiter festgestellt, daß die 4-Stellung der Aminogruppe für die therapeutische Aktivität wesentlich ist; das V entsprechende 8-Amino-derivat ist unwirksam. Ebenso wurde sehr bald auch hier die hohe Substitutionsempfindlichkeit erkannt: besonders Substitution in der Pyridinhälfte des 4-Amino-chinolin-Restes wie etwa bei der V isomeren Verbindung VI führt zur Vernichtung der Wirksamkeit.

Weniger empfindlich gegen die Einführung weiterer Substituenten erwies sich der Dehydro-thio-toluidin-Substituent in V; ein dieser Verbindung entsprechendes Aminoderivat VII mit unbekannter Stellung der Aminogruppe



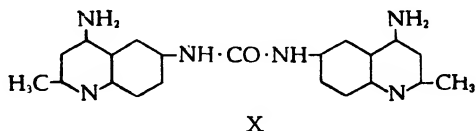
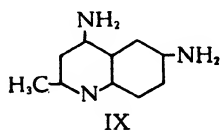
erwies sich im Mäuseversuch als wirksam bei der Pneumokokkensepsis dieser Tiere. An größeren Tieren und am Menschen selbst hat es allerdings versagt.

Versucht man die beiden durch die Verbindungen IV und V als wirksam erkannten Prinzipien, Styrylkonfiguration einerseits und Substitution des 4-Amino-chinaldins durch den Benzthiazolrest andererseits zur gegenseitigen Wirkungssteigerung in einem Molekül zu vereinigen, etwa durch Darstellung von VIII, so findet man durch die Unwirksamkeit einer solchen Verbindung die oft gemachte Erfahrung bestätigt, daß die chemische Kombination zweier an sich wirksamer Strukturelemente gewöhnlich zur Aufhebung der Wirksamkeit führt.

Wenn diese erste Versuchsreihe auch zu einem praktisch verwertbaren Erfolg noch nicht geführt hatte, so war dennoch offenbar geworden, daß es durch geeignete Substitution des 4-Amino-chinaldins

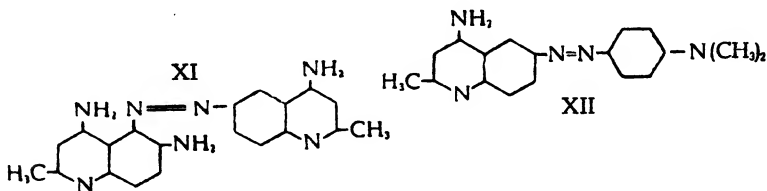
unter ungefährender Verdoppelung des Moleküls gelingt, die chemotherapeutische Aktivität der 4-Amino-chinoline zu entwickeln.

Diese Molekülverdoppelung konnte man nun aber auch einfacher dadurch zu erreichen versuchen, daß man zwei Moleküle 4-Amino-chinaldin mittels einer in der Benzolhälfte des Moleküls eingreifenden Brücke miteinander verknüpfte. Ausgangsmaterial für solche Versuche bildete ein Derivat des 4-Amino-chinaldins mit einer reaktionsfähigen Gruppe in der Benzolhälfte des Moleküls, das leicht darstellbare 4,6-Diamino-chinaldin IX⁴.



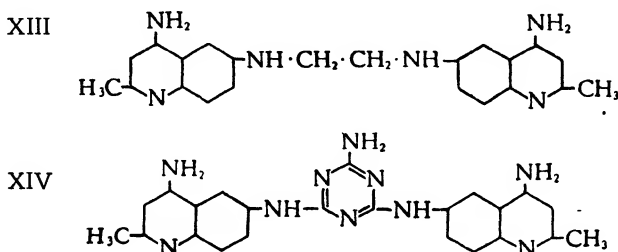
Bei der bekannten Sonderstellung und Reaktionsträgheit der 4-ständigen Py-Amino-Gruppe war es rein chemisch im allgemeinen nicht zu erwarten, daß bei der beabsichtigten Abwandlung der Bz-Amino-Gruppe mit einer Störung oder Komplikation durch die Py-Amino-Gruppe zu rechnen war. So läßt sich erwartungsgemäß die Bz-Amino-Gruppe diazotieren und acylieren ohne Beeinträchtigung durch die 4-Amino-Gruppe. Auch in der Reihe der durch eine Brücke verknüpften Bis-4-amino-chinoline erwies sich nun, ähnlich wie in der Reihe der bisquartären Dichinoly-Verbindungen, das einfache symmetrische Harnstoffderivat X als eine der wirksamsten Verbindungen. Dieser N-N'-Bis(4-amino-chinaldyl-6)-Harnstoff, der durch Einwirkung von Phosgen auf 4,6-Diamino-chinaldin leicht zu erhalten ist, erwies sich als bakterizid hoch wirksam; er wurde unter dem Namen *Surfen* als nicht färbendes Oberflächen- und Tiefenantisepticum dem Arzneischatz eingegliedert.

Neben diesen Acyl-Derivaten wurden auch die vom 4,6-Diamino-chinaldin sich ableitenden Azofarbstoffe⁵ eingehend untersucht; in dieser Reihe wurden Gewebsdesinfektionsmittel gefunden, die in der Wirksamkeit dem Rivanol gleichkamen, ihres Farbstoffcharakters wegen jedoch für die therapeutische Praxis nicht in Frage kamen. Die wirksamste Verbindung dieser Reihe ist der durch Kupplung von diazotiertem 4,6-Diamino-chinaldin auf die Base selbst entstehende Farbstoff XI:



Ähnlich wie in der Acaprinreihe war es auch in der Gruppe dieser Azofarbstoffe möglich, einen der beiden 4,6-Diamino-chinaldin-Reste zu ersetzen durch 4-Amino-dimethylanilin: Verbindung XII erwies sich, wie fast alle Derivate dieser Reihe sowohl bakteriostatisch als auch trypanocid wirksam; diese Wirksamkeit konnte durch Darstellung der entsprechenden quartären Verbindungen noch gesteigert werden.

Ähnlich wirksam wie die Verknüpfung zweier Reste des 4,6-Diamino-chinaldins durch die Azobrücke erwiesen sich Verkettungen durch Alkylgruppen nach Art der Verbindung XIII.⁶

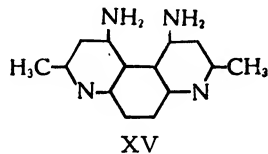


Ein besonderer Erfolg wurde jedoch erzielt durch Anwendung der bereits in der Farbstoffsynthese erfolgreich angewandten Methode der Verkettung mehrerer Moleküle mit Hilfe von Cyanurchlorid⁷. Während eine dadurch ermöglichte Angliederung von drei Molekülen der wirksamen Base durch Umsatz von 4,6-Diamino-chinaldin mit den drei austauschfähigen Chloratomen des Cyanurchlorids zu einer weniger wirksamen Verbindung führte, ergab sich auch in der Cyanurreihe, daß optimale Wirkung dann eintritt, wenn wiederum nur zwei Moleküle 4,6-Diamino-chinaldin mittels des Cyanurringes miteinander verknüpft sind. Ersetzt man das restliche Chloratom durch die Aminogruppe, so gelangt man im N,N'-Bis-(4-amino-chinaldyl-6)-melamin XIV zu einer Verbindung, die sich durch besondere *t r y p a n o c i d e* Wirkung auszeichnet. Dieser unter dem Namen *S u r f e n C* auf breiter Basis geprüften Verbindung kommt vor allem eine ausgezeichnete Wirkung zu gegen die Erreger der afrikanischen Tierseuche *N a ' g a n a*, insbesondere gegen die zuvor nur schwer durch chemotherapeutische Mittel zu beeinflussende Gruppe des *T r y p. Viax* und des *T r y p. Congolense*. Dabei hat sich ergeben, daß das Surfen C, das unter dem Namen *C o n g a s i n* in den Handel kam, das bisher einzige Präparat darstellt, das bereits nach einer oder höchstens zwei Injektionen zumeist eine vollständige Heilung von Congolense- und Vivax-Infektionen bewirkt, zum mindesten jedoch die infizierten Tiere prämunisiert; der dadurch erreichte Zustand der latenten Infektion schützt die Tiere vor einer Reinfektion und führt somit zu einer klinischen Heilung. Das Con-

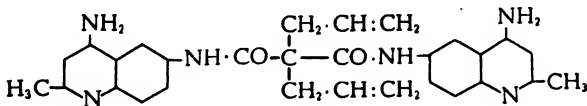
gasin ist somit dem bisher gebräuchlichen Nagana-Therapeuticum Antimosan überlegen, da dieses Mittel, um wirksam zu sein, häufiger injiziert werden muß. Außerdem ist das Congasin ausgezeichnet durch sehr langsame Resorption, die eine sehr protrahierte Wirkung bedingt und dadurch eine prophylaktische Anwendung ermöglicht.

Variationen in der Cyanurreihe führten auch hier zu dem Ergebnis, daß die unsubstituierte Verbindung das Wirkungsoptimum darstellt, wobei insbesondere die Protozoenwirksamkeit als stark substitutionsempfindlich erkannt wurde. Besonders nachteilig wirkt sich eine Substitution der Aminogruppen bereits durch Methyl- oder Aethyl-Gruppen aus; durch basische Alkylierung war Malariawirkung nicht zu erzielen.

Läßt man die 4-Amino-chinaldin-Konfiguration dadurch zweimal im Molekül erscheinen, daß man das entsprechende Derivat des *p*-Phenanthrolins, das 2,2'-Dimethyl-4,4'-diamino-*p*-phenanthrolin XV darstellt, so kommt man, wie HENECKA⁹ fand, zu einer unwirksamen Verbindung. Die zweimalige Anwesenheit eines intakten 4-Amino-chinaldinringes ist somit für die Wirksamkeit unerläßlich.



XVI



Schließlich konnte in der Reihe der Acylderivate des 4,6-Diamino-chinaldins noch ein bemerkenswerter Erfolg erzielt werden: verknüpft man zwei Moleküle des Diamins durch den Rest der Di-allylmalonsäure zu XVI, so erhält man eine Substanz, die bei der einzigen menschlichen Trypanosomen-Erkrankung Südamerikas, der durch das *Tryp. Cruzi* erregten Chagas-Krankheit, wirksam ist¹⁰. Dieser Befund ist umso bedeutsamer, als das *Tryp. Cruzi* bisher allen chemotherapeutischen Versuchen getrotzt hatte. Die mit dem Präparat XVI unter der Bezeichnung 7602 AC durchgeführten klinischen Versuche haben die im Laboratorium am Kleintier gefundene Wirkung voll bestätigt.

Ähnlich wie in der Germanin- und der Acaprin-Reihe macht auch hier die hohe Substitutionsempfindlichkeit der trypanocid wirksamen Derivate des 4,6-Diamino-chinaldins sehr wahrscheinlich, daß die Wirksamkeit dieser Chemotherapeutica auf eine direkte Beeinflussung und Schädigung der Parasiten selbst zurückzuführen ist. Die Mobilisierung der Abwehrkräfte des Organismus ist daher nur als natürliche Sekundärreaktion zu werten, die erst durch die primäre Schädigung der Parasiten ausgelöst wird und die vollkommene Genesung des infizierten Organismus schließlich vollendet.

L I T E R A T U R A N G A B E :

- ¹ Angew. Chem. 50, 891 [1937].
- ² DRP. 440008.
- ³ DRP. 533691.
- ⁴ DRP. 591480, 613065.
- ⁵ DRP. 622596.
- ⁶ DRP. 639243.
- ⁷ DRP. 606497.
- ⁸ H. KUNERT u. T. KUNZMANN, Arch. f. Schiffs-Tropen-Hyg. 38, 159 [1934]; C. SCHILLING u. Mitarbeiter, Immunitätsforsch. 89, 279 [1936]; R. FUSSGÄNGER, Med. u. Chem. 1942, IV, 138.
- ⁹ Unveröffentlichte Beobachtung.
- ¹⁰ MAZZA, Dtsch. Trop. med. Z. 45, 577 [1941].

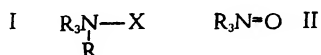
IX. N - O X Y D E

von

HANS HENECKA

nach bisher unveröffentlichten Versuchen von
FRITZ SCHÖNHÖFER

Den quartären Verbindungen I entsprechen rein formal die N-Oxyde II:

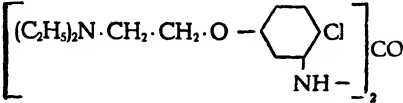
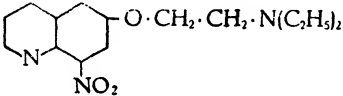
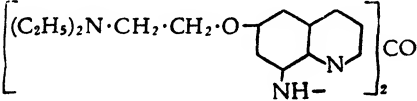
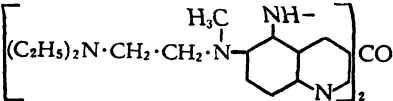


Da nun gewissen quartären Verbindungen hohe chemotherapeutische Aktivität zukommt¹, war nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, daß auch in der Reihe der N-Oxyde wirksame Verbindungen zu erwarten waren.

Angeregt durch die in der Reihe der quartären Dichinolyharnstoffe erzielten Erfolge waren symmetrische Harnstoff- und Thioharnstoffderivate basisch substituierter aromatischer und heterocyclischer Verbindungen dargestellt worden; dabei war erwartet worden, daß eine solche Molekülvergrößerung zu einem langsameren Abbau im Körper und damit zu einer protrahierenden Wirkung führen könnte, die solche Verbindungen dann als kausales Malaria-prophylacticum geeignet machen würde. Der aus solchen Überlegungen heraus dargestellte symmetrische Harnstoff des 5-Amino-plasmochins besitzt nun bei gleicher Giftigkeit wie Plasmochin auch noch Wirksamkeit; die durch die Molekülverdoppelung erzielte protrahierende Wirkung war jedoch nur gering und ohne chemotherapeutische Bedeutung.

Zur Entwicklung insbesondere einer Virus-Wirkung wurden die so erhaltenen tertiären Basen und daneben auch andere basisch substituierte Verbindungen in die zugehörigen N-Oxyde übergeführt. Dabei wurde nun die bemerkenswerte Beobachtung gemacht, daß solchen N-Oxyden eine wesentlich geringere Giftigkeit zukommt als den zugrunde liegenden tertiären Basen. Mit dieser Entgiftung verschwindet nun aber auch nahezu vollkommen die chemotherapeutische Wirksamkeit; auch eine Virus-Wirkung war bei den N-Oxyden nicht aufzufinden. Diesen für die N-Oxyde charakteristischen Entgiftungseffekt zeigen sehr deutlich die Untersuchungsergebnisse der in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen:

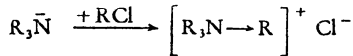
Tabelle 1

Präp. Nr.	Konstitution	Gifigkeit		Wirkung (Amöben)
		Maus s. c.	Kan. Vogel p. os	
P 8608 Schönhöfer 977		1/100	1/200	1/10 000
P 8641 Sch. 982	Bis-N-oxyd von P 8608	1/75	1/100	1/5000
P 8642 Sch. 983		1/750	1/800	—
P 8678 Sch. 986	N-Oxyd von P 8642	1/150	1/200-1/400	—
P 8611 Sch. 978		1/750	1/100	1/37 500
P 8726 Sch. 993	Bis-N-oxyd von P 8611	1/35	1/50	1/3500
P 8699 Sch. 989		1/500	1/100	—
P 8701 Sch. 990	Bis-N-oxyd von P 8699	1/35	1/25-1/50	—

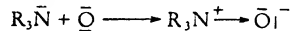
Auch beim Plasmochin selbst bewirkte die Überführung in das zugehörige N-Oxyd eine starke Entgiftung bei nahezu völliger Auslöschung der Wirksamkeit.

Diese Ergebnisse lassen klar erkennen, daß rein chemotherapeutisch die N-Oxyde den quartären Verbindungen nicht entsprechen, denn es ist wohl bekannt, daß diesen Verbindungen zumeist eine wesentlich höhere Giftigkeit zukommt als den zugrundeliegenden tertiären Basen, während die Verhältnisse bei den N-Oxyden gerade umgekehrt liegen.

Diese Verhältnisse werden nun leicht verständlich, wenn man sich von der veralteten Anschauung freimacht, daß sowohl in den quartären Verbindungen als auch in den N-Oxyden der Stickstoff „5-wertig“ sei; denn beim Übergang einer tertiären Base in die quartäre Verbindung bleibt vielmehr der Elektronenbesitzstand und damit die Wertigkeit des Stickstoffs die gleiche wie zuvor; lediglich die „Bindigkeit“ erhöht sich von 3 auf 4².



Beim Übergang eines tertiärenamins in das zugehörige N-Oxyd jedoch wird der Stickstoff infolge Anteiligerwerden seines einsamen Elektronenpaares zwar ebenfalls 4-bindig und dadurch zum Träger einer positiven Ladung:



Da jedoch der Sauerstoff seiner hohen Elektronenaffinität wegen dieses Elektronenpaar überwiegend beansprucht, ändert sich infolge der dadurch eintretenden Oxydation der Elektronenbesitzstand des Stickstoffs; der Sauerstoff wird dadurch negativ und die N-O-Bindung dadurch semipolar. Bei den N-Oxyden ist also der vierten Bindung des Stickstoffs gleichzeitig eine Ionenbeziehung überlagert, während in den quartären Salzen die vierte durch Anteiligerwerden des einsamen Elektronenpaares des Stickstoffs getätigte Bindung von der Ionenbeziehung dieses so entstehenden Kations zu dem in äußerer Sphäre stehenden Anion nicht beeinflußt wird.

Rein präparativ erfolgte die Darstellung der N-Oxyde durch längeres Stehenlassen oder gelindes Erwärmen der tertiären Base mit Wasserstoffsperoxyd in wässriger Lösung bis die Base in Lösung gegangen war; durch Abdampfen des überschüssigen Peroxyds i. Vak. wurden die N-Oxyde als leicht wasserlösliche Oele erhalten.

Durch Reduktion in wässriger Lösung, beispielsweise mit Bisulfit, konnten aus den N-Oxyden leicht die Ausgangsbasen wiedergewonnen werden.

Zusammenfassung: Durch die Überführung von basischen Verbindungen in ihre N-Oxyde wird eine starke Entgiftung erreicht; zugleich wird jedoch die Wirkung herabgesetzt oder ganz zum Verschwinden gebracht.

Vorliegende Arbeit wurde ausgeführt im wiss.-chem. Laboratorium und im chemotherapeutischen Institut (Leitung Prof. Dr. KIKUTH) der I. G. Farbenindustrie, AG., Werk Elberfeld.

LITERATURANGABE:

¹ Vgl. das Referat VIII.

² Vgl. B. EISTERT, „Tautomerie und Mesomerie“, Samml. chem. u. chem.-techn. Vorträge, Neue Folge, 40, 28 [1938].

X. CHEMOTHERAPEUTISCH WIRKSAME ORGANISCHE BASEN BEI DER ENTAMOEBA HISTOLYTICA

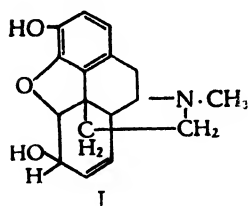
von
FRITZ SCHÖNHÖFER

Wuppertal-Vohwinkel

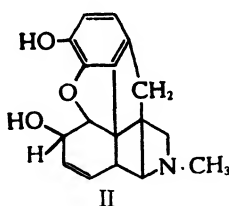
A.

Auf der Suche nach einem Analgesiemittel wurde in der Pharmazeutisch-wissenschaftlichen Abteilung des Elberfelder Werkes der früheren I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft die Konstitutionsformel des Morphins zum Vorbild genommen. Je nachdem man diese schreibt, kann man verschiedene Ringsysteme als Ausgangspunkt für die Synthese von Substanzen, die vielleicht eine schmerzstillende Wirkung haben könnten, wählen:

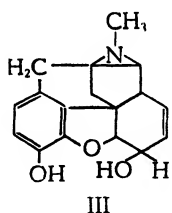
Verschiedene Schreibweisen der Morphinformel:



nach
ROBINSON-SCHOPF



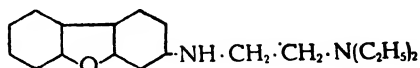
nach
AWE



I zeigt das Phenanthrenringsystem als das vorherrschende,
II das Isochinolin- und
III das Diphenylenoxydringsystem.

Um den Grundsubstanzen aus diesen 3 Ringsystemen Alkaloid-eigenschaften zu geben, wurden nach der bei den synthetischen Malaria-mitteln bewährten Methode (SCHULEMANN, SCHÖNHÖFER, WINGLER¹) über eine kerngebundene Aminogruppe hinweg Alkyl-aminoalkyle eingeführt. Diese basisch alkylierten Aminoverbindungen des Phenanthrens, Isochinolins und Diphenylenoxyds zeigten aber bei der pharmakologischen Prüfung keine der erwarteten Wirkung. Überraschender Weise fand nun KIKUTH im chemotherapeutischen

Institut des Elberfelder Werkes, daß das 2-Diäthylaminoäthyl-aminodiphenylenoxyd

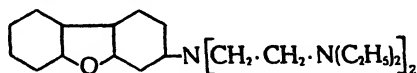


(dargestellt aus 2-Aminodiphenylenoxyd² und Diäthylaminoäthylchlorid durch 6-stündiges Erhitzen in Benzol) im Vitro-Versuch bei der *Entamoeba histolytica* eine Wirkung hatte.

Diese Prüfung wurde nach bekannter Weise so durchgeführt, daß eine wässrige Lösung des neutralen Hydrochlorids der zu untersuchenden Substanz der Nährlösung zugesetzt wurde, auf welcher der Erreger der Amoebendysenterie wächst. Nach einer bestimmten Zeit wurde dann unter dem Mikroskop festgestellt, bei welcher Konzentration der Erreger bewegungslos war. Diese Versuche zeigten beträchtliche Schwankungen, teils jahreszeitlich bedingt, teils durch die Virulenz des Stammes der *Entamoeba histolytica* verursacht. Daher wurden diese Prüfungen immer im Vergleich zu Emetin durchgeführt. Bei ca. $1 \cdot 10^{-6}$ g Emetin war eine vollständige Bewegungslosigkeit der Erreger erreicht, womit auch die Beobachtungen von DOBELL bestätigt wurden. Von der obigen Substanz genügten $2 \cdot 10^{-4}$ g, um dieselbe Wirkung wie die des Emetin zu erzielen. Die Giftigkeit von Emetin war bei der Maus, subcutan verabreicht, $\frac{1}{1000}$ g pro 20 g Maus und bei der neuen Verbindung $\frac{1}{100}$ g.

In gemeinsamer Arbeit mit PUTZER³, der auch die erste wirksame Verbindung synthetisierte, wurde nun die systematische Bearbeitung dieses Forschungsgebietes in Angriff genommen. Aus früheren Erfahrungen war bekannt, daß die Dialkylierung vom aromatischen Stickstoffatom oft eine besondere Wirkung zeigte. Zugleich war damit auch eine Erhöhung des Molekular-Gewichtes erreicht. Die Größe des Molekulargewichtes spielt scheinbar neben manchen anderen uns bekannten und vielen uns noch unbekanntem Faktoren eine Rolle, um die chemotherapeutische Wirkung einer Substanz hervorzurufen. So fiel uns damals bei den Malaria-Arbeiten auf, daß die Molekulargewichte von Plasmochin, Chinin, Atebrin (315, 324, 399,5) sich in einer gewissen Größenordnung hielten. Doch alle diese theoretischen Betrachtungen sind nur primitive Hilfsmittel, die zwar genügen, um der Phantasie des synthetisch arbeitenden Chemikers gewisse Richtpunkte zu geben, die aber nie das Wesen der Wirkung von Chemotherapeutica klären können.

Das 2-bis-(Diäthylaminoäthyl)-aminodiphenylenoxyd,

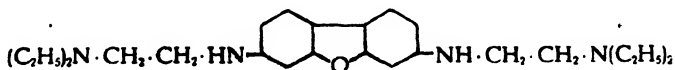


dargestellt aus dem monosubstituierten Derivat durch weitere Alkylierung mittels Diäthylaminoäthylchlorid in der Schmelze bei 130 bis

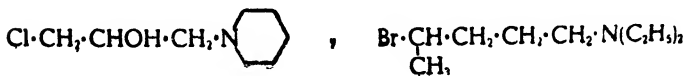
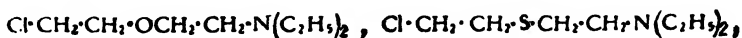
140° C und von dem Ausgangsmaterial durch Umsetzung mit Phthalsäureanhydrid getrennt, ist ein hellgelbes Öl vom Kp₁ 225° C. Es zeigt Oxoniumeigenschaften, denn löst man eine kleine Probe in verd. Salzsäure (D = 1,11) und gibt dazu tropfenweise Salpetersäure (D = 1,42), so tritt vorübergehend eine grüne nach blau gehende Färbung auf (ähnlich den Oxoniumsalzen), die aber nach kurzer Zeit wieder verschwindet (Nitrierung). Diese Substanz hat nun bei der Prüfung auf die *Entamoeba histolytica* eine ca. 10 mal höhere Wirkung als das monosubstituierte Produkt und war damit in den Bereich einer praktischen Verwertbarkeit gerückt. Sie erhielt den Prüfungsnamen „Gavan“.

Auf der Suche nach noch wirksameren Verbindungen wurde nun die Erfahrung, daß durch Einführung eines Halogenatoms oft eine besondere Wirkungssteigerung, wie z. B. bei den Malariamitteln, erreicht werden konnte, zu Hilfe gezogen. Es wurde das 2-Diäthylaminoäthylaminobromdiphenylenoxyd (F. 66° C) aus 2-Aminobromdiphenylenoxyd und Diäthylaminoäthylchlorid nach der üblichen Weise dargestellt. Das 2-Aminobromdiphenylenoxyd (F. 133° C) war durch Bromierung über die Acetylverbindung hinweg gewonnen worden. Aber dieses basisch alkylierte Diphenylenoxydderivat hatte ebenso wie die entsprechende disubstituierte Verbindung bei der chemotherapeutischen Prüfung einen Wirkungsabfall.

Um das Molekül weiter zu vergrößern, wurde einerseits das 2,7-Diaminodiphenylenoxyd mehrmals mit Diäthylaminoäthylchlorid alkyliert und andererseits in 2-Aminodiphenylenoxyd höhere basische Reste eingeführt. Während das 2,7-bis-Diäthylaminoäthylamino-diphenylenoxyd,

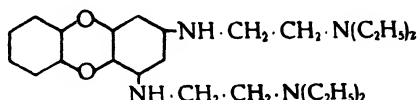


in guter Ausbeute und Reinheit zu erhalten war, konnten die tri- und tetrasubstituierten Verbindungen nach dem Analysenwert nur in nicht ganz reiner Form zur chemotherapeutischen Untersuchung gegeben werden. Alle 3 Substanzen zeigten eine Wirkungsverminderung gegenüber Gavan. An höheren basischen Halogenverbindungen wurden zur Alkylierung des 2-Aminodiphenylenoxyds z. B. folgende genommen:

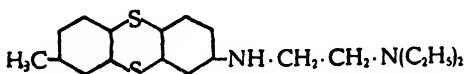


Aber keine der neuen Substanzen zeigte eine chemotherapeutische Überlegenheit, auch nicht das 2-bis-(Diäthylaminoäthoxy-äthyl)-aminodiphenylenoxyd, auf das eine besonders große Hoffnung gesetzt war, weil hier die nächste Annäherung an die Emetinmolekülgröße vorlag ($C_{29}H_{45}O_3N_5$, Mol. Gew. = 469. Emetin $C_{29}H_{40}O_4N_5$, Mol. Gew. = 480).

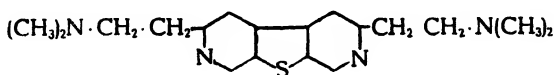
Es wurde nun nach weiteren Ringsystemen gesucht, die eine Sauerstoffbrücke haben. Als nächstes wurde das 1,3-Diaminodiphenylendioxyd⁴ zur basischen Alkylierung genommen. Aber die Ergebnisse der Prüfung des 1,3-bis-(Diäthylaminoäthyl)-aminodiphenylendioxyd



waren entmutigend. Als nun das Schwefelatom an Stelle des Sauerstoffs als verknüpfendes Element verwendet wurde wie z. B. im 2-Amino-7-methylphenylendisulfid⁵, zeigte dieses mittels Diäthylaminoäthylchlorid basisch alkylierte Produkt



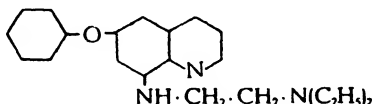
keinen Fortschritt. Ein anderes Ringsystem, das 2,2'-Dimethyl-4,4'-p-thiophenanthrolin⁶, welches ebenfalls eine Schwefelbrücke enthielt, wurde weiter zur Untersuchung herangezogen. HENECKA erhielt bei der Einwirkung von Dimethylamin und Formaldehyd auf diese Substanz eine starke Base, die in salzsaurer Lösung durch Natriumacetatlösung im Gegensatz zum Ausgangsmaterial nicht ausgefällt wurde. Das hygroskopische Hydrochlorid der neuen Verbindung (2,2'- β -Dimethylaminoäthyl-4,4'-thio-*p*-phenanthrolin)



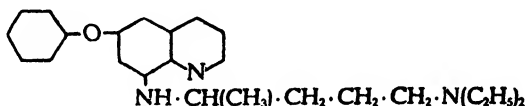
zeigte eine geringere Wirkung als die eingangs erwähnte Substanz. Diese Tatsache war besonders wichtig, da hier zum ersten Mal eine Verbindung vorlag, welche den aliphatischen basischen Rest nicht über eine Stickstoffgruppe, sondern über eine direkte Kohlenstoffbrücke hinweg mit dem Ringsystem verknüpfte.

Da das Emetinmolekül hydrierte Isochinolinringe enthalten soll, wurden bei den weiteren Untersuchungen sowohl Tetrahydroisochinoline wie auch Tetrahydrochinoline zum Aufbau wirksamer Substanzen verwendet. Die einfach gebauten N-Diäthylaminoäthyltetrahydroisochinoline und Chinolinderivate waren praktisch wirkungs-

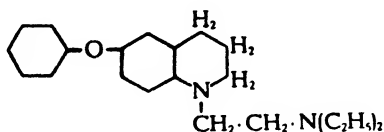
los. Jetzt wurde versucht, ob die ätherartige Verknüpfung zweier Ringsysteme in Verbindung mit heterocyclischen Ringen wie z. B. dem Chinolin, die weiterhin ein basisch alkyliertes Stickstoffatom enthielten, eine besondere Wirkungserhöhung verursachte. So wurde auf Verbindungstypen der Plasmochinreihe, die bei der Vogelmalaria sich besonders auszeichneten, zurückgegriffen. 6-Phenoxy-8-aminochinolin (dargestellt nach der Skraup'schen Methode aus *p*-Phenoxy-o-nitranilin und Reduktion des entstandenen 6-Phenoxy-8-nitrochinolins mittels Eisen und verdünnter Essigsäure) wurde z. B. mit Diäthylaminoäthylchlorid nach bekannter Methode umgesetzt. Das erhaltene 8-Diäthylaminoäthylamino-6-phenoxychinolin



zeigte wiederum wie das auf analoge Weise gewonnene 8-(α -Diäthylamino- δ -pentyl)-amino-6-phenoxychinolin

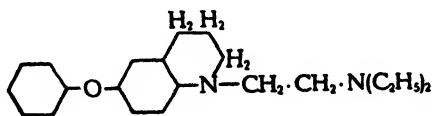


eine Wirkung, die ungefähr dem 2-Diäthylaminoäthyl-aminodiphenylenoxyd entsprach. Um jetzt auch zu prüfen, ob die weitere Einführung eines hydrierten heterocyclischen Stickstoffringes in Verbindung mit den eben genannten Gruppierungen zu einem weiteren Fortschritt in der Amoebenwirkung führte, wurde das 1-Diäthylaminoäthyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-phenoxychinolin



dargestellt. Die Prüfung im Vitroversuch erbrachte keinen Fortschritt, aber die Amoebenwirkung war vorhanden, wie z. B. auch beim 6-Phenoxy-2-hydrazinochinolin.

Bisher waren relativ kompliziert aufgebaute Ringsysteme in den Kreis der Untersuchungen gezogen worden. Im Beispiel der letztgenannten Verbindung konnte bei der folgenden Schreibweise:



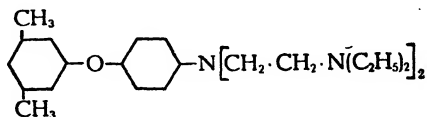
die Frage auftauchen, ob den amoebenwirksamen Substanzen überhaupt ein heterocyclisches Ringsystem zu Grunde gelegt werden brauchte, und es wurde daher zunächst die Verbindung



aus 4-Aminodiphenyläther und Diäthylaminoäthylchlorid hergestellt. Die chemotherapeutische Untersuchung ergab, daß dieser Verbindung eine Wirkung zukommt, die nur wenig unter der des 2-Diäthylaminoäthylaminodiphenylenoxyd lag. Auch hier brachte die Dialkylierung die analoge Wirkungssteigerung. Zunächst wurde geprüft, welcher Stellung der N-substituierten Gruppe zur Sauerstoffbrücke die beste Wirkung zukommt. Dabei ergab sich, daß ein wesentlicher Unterschied in der Wirkung nicht bestand, dagegen waren die Derivate der 3-Stellung etwas ungiftiger.

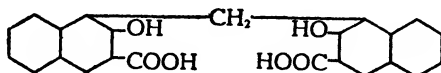
Inzwischen war die pharmakologische und chemotherapeutische Prüfung des „Gavan“ soweit abgeschlossen, daß mit der klinischen Prüfung in einem orientierenden Versuch begonnen werden konnte. Nach diesen Untersuchungen zeigte „Gavan“ keine Brechen erregende Eigenschaften. Es war ungefähr 10 mal ungiftiger und 10 mal schwächer wirksam wie Emetin. Im Gegensatz zu diesem hatte es auch nicht die Kumulation, d. h. die Speichermöglichkeit einer Substanz im Organismus. In einem Selbstversuch stellte sich heraus, daß die Injektionen schmerzhaft waren. Daher wurde die Prüfung mit diesem Präparat zurückgestellt, und zwar mit einem um so leichteren Entschluß, als in der Zwischenzeit eine höherwirksame Substanz gefunden wurde, die leicht in großen Mengen herzustellen war.

Bei der weiteren Untersuchung über den Einfluß der Substituenten in den beiden Benzolkernen dieser Diphenylätherderivate ergab sich, daß der 4-bis-(Diäthylaminoäthyl)-amino-3', 5'-dimethyldiphenyläther



die praktisch brauchbar beste Substanz war. Sie wurde für die klinische Prüfung vorgesehen und erhielt den Prüfungsnamen „Gavano“. Bei den genaueren Untersuchungen ergab sich, daß diese neue Substanz halb so giftig und halb so wirksam wie Emetin war. Im übrigen verhielt sie sich wie Gavan (keine Brechen erregende Wirkung, keine Kumulation). Zuerst wurde in Anlehnung an die Emetinverabreichung das Gavano als 5 proz. wässrige Lösung des Hydrochlorides zur Injektion vorbereitet. Trotz größter Sorgfalt für

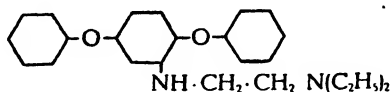
die Herstellung einer neutralen Lösung wurde hier wieder die schmerzhaftige Eigenschaft festgestellt. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, wurde ein schwerlösliches Salz hergestellt, nämlich das der 1-Methylen-di- β -naphthocarbonsäure



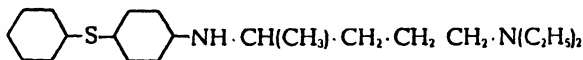
und in Form von Tabletten zu 0,5 g (bezogen auf die Base) peroral verabreicht. Diese Applikation war im Gegensatz zu Emetin wegen dem Fehlen der Brechen erregenden Wirkung möglich.

Die Prüfung wurde in Afrika und anderen tropischen Ländern, später in Italien bei der Amoebenruhr durchgeführt und bestätigte die Befunde der experimentellen chemotherapeutischen Laboratoriumsversuche. Es stellte sich aber ein Nachteil heraus. Während das Emetin in kurzer Zeit diese Krankheit zu heilen vermag, hatte das „Gavano“ eine längere Anlaufzeit, bis die Wirkung eintrat. Wollte man diese aber durch die Injektionsverabreichung beschleunigen, so traten Schmerzen auf. Dieses war auch ein Grund, warum „Gavano“ nicht in den Arzneischatz eingeführt wurde.

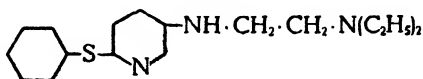
Auf der Suche nach weiteren Substanzen mit besserer Wirkung und Verträglichkeit wurden noch viele Verbindungen synthetisiert, die nur zum geringen Teil hier angeführt werden konnten. Außer Variationen im basischen Rest wurden mehrere Phenylkerne, die ätherartig verbunden waren, in das Molekül eingeführt, wie z. B. 2-Diäthylaminoäthyl-aminohydrochinon-1,4-Diphenyläther.



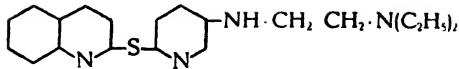
An Stelle des Sauerstoffs wurde das Schwefelatom als Brücke zwischen 2 Phenylkernen oder zwischen Phenylkern und heterocyclischem Ring oder zwischen 2 heterocyclischen Ringen verwendet, z. B. 4-(α -Diäthylamino- δ -pentyl)-aminodiphenylsulfid,



5-Diäthylaminoäthyl-aminopyridyl-2-phenylsulfid,

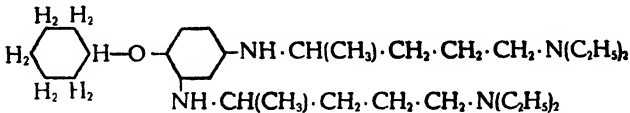


(5-Diäthylaminoäthyl-aminopyridyl-2-)chinolyl-2-sulfid.

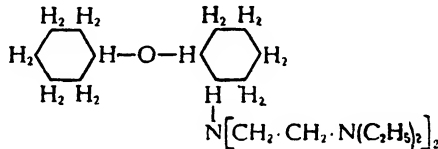


Alle diese Substanzen zeigten prinzipiell dieselbe Amoebenwirkung und waren nur in ihren Wirkungsgrößen verschieden.

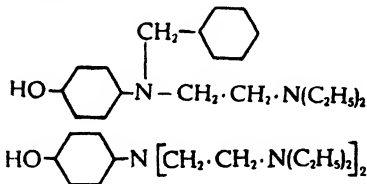
Wesentlich geringer wirksam waren die Verbindungen, die einen oder mehrere hydrierte Ringe enthielten. Z. B.: 2,4-bis-(α -Diäthylamino- δ -pentyl)-aminophenylcyclohexyläther



oder 2-bis-(Diäthylaminoäthyl)-aminodicyclohexyläther.



Alkyle an Stelle eines Ringes brachten die Wirkung zum Verschwinden.



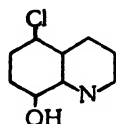
Verließ man endlich das Prinzip der ätherartigen Bindung wie z. B. in der Verbindung 4-Diäthylaminoäthyl-benzyl-aminophenol oder 4-bis-(Diäthylaminoäthyl)-aminophenol dann war die Amoebenwirkung praktisch verschwunden.

Zum Schluß soll kurz auf das Wirkungsprinzip bekannter Amoebenmittel hingewiesen werden. Außer Emetin wird das Yatren und Rivanol zur Bekämpfung der Amoebenruhr verwendet. Yatren und Rivanol wirken gewissermaßen wie Desinfektionsmittel, sie töten die Amoeben und auch ihre Dauerformen, die Cysten, ab. Emetin aber wirkt auf die Weiterentwicklung der Amoeben so ein, daß die Teilung und damit die Vermehrung dieser Erreger unterbleibt. Ähnliche Wirkung haben auch „Gavano“ und die oben beschriebenen Verbindungen.

Zusammenfassung: Heterocyclische und isocyclische Ringssysteme, die äther- bzw. thioätherartig verbunden sind und die basisch substituierte Aminogruppen enthalten, zeigen bei der *Entamoeba histolytica* eine Emetin-ähnliche Wirkung.

B.

Vor längerer Zeit fand W. KIKUTH, daß das Präparat P 7931 (SCHONHOFER 942) eine gute Wirkung ($5 \cdot 10^{-4}$ bis $1 \cdot 10^{-5}$) im Vitroversuch bei der *Entamoeba histolytica* hatte. Im Gegensatz zum Emetin und den Verbindungen aus der Gavano-Reihe war hier der Angriffspunkt nicht auf die Teilungsfähigkeit und Vermehrung der Erreger festzustellen, sondern es lag dieselbe Wirkung vor, wie sie dem Yatren und Rivanol eigen war. Das 5-Chlor-8-oxychinolin war damals sowohl aus 1-Amino-2-oxy-5-chlorbenzol nach der Skraupschen Methode, wie auch aus 5-Chlor-8-methoxychinolin durch Entalkylierung mittels Bromwasserstoffsäure dargestellt worden. Da aber im Yatren und Rivanol der Medizin gut erprobte Arzneimittel zur Verfügung standen, führte dieser Befund zu keiner praktischen Auswertung. Die Darstellung dieser Verbindung wurde u. a. später dann von anderer Seite zum Gegenstand eines Patentes genommen.



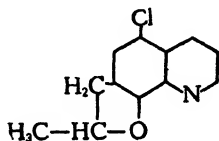
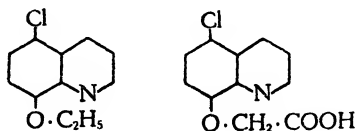
Als im Krieg die Beschaffung von Ausgangsmaterialien, ganz besonders von Jod für Yatren, immer schwerer war, wurden erneut diese Arbeiten aufgenommen. Durch den amphoteren Charakter dieser Substanz (sowohl schwache Base wie schwache Säure) war keine neutrale, bei der Injektion gut verträgliche Lösung zu erhalten. Eine Alkylierung am Sauerstoff mit Dialkylaminoalkylhalogeniden ergab wohl Verbindungen, die mit Säuren neutrale, leicht wasserlösliche Salze bildeten, aber die Amoebenwirkung war praktisch verschwunden.

WIEDER (Werk Elberfeld der I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft) untersuchte nun auf Grund der bisher vorliegenden Erfahrungen den Einfluß der Alkylierungen, Acylierungen und Substitutionen im 5-Chlor-8-oxychinolin auf die Amoebenwirkung.

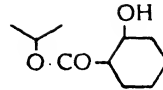
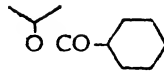
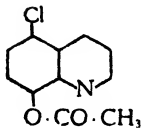
Von den Äthern wurden u. a. hergestellt:

Der Äthyläther, der Benzyläther, der Allyläther, der Äther mit dem Valeriansäurenitrilrest, der Äther mit dem Acetophenonrest und dessen Oxim. Ferner wurde die OH-Gruppe mit Chloressigsäure in das Glykolsäurederivat übergeführt, dessen Äthylester, Nitril, Amid, Dimethylamid, Thioamid, Hydrazid und das Dihydrofuranderivat synthetisiert.

Die Amoebenwirkung ging durch die Verätherung ganz oder fast ganz verloren.

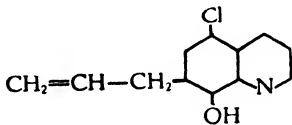


Die Acylderivate wie z. B.



zeigten gegenüber dem 5-Chlor-8-oxychinolin eine abgeschwächte Wirkung und geringere Giftigkeit. Dieses scheint mit der mehr oder weniger leichten Verseifbarkeit der Acylverbindungen zusammen zu hängen, denn der Acetylesther, der wenig haltbar ist und sich leicht spaltet, hat gegenüber den schwerer verseifbaren Estern die beste Wirkung.

Substituenten im 5-Chlor-8-oxychinolin wurden hauptsächlich in der 7-Stellung eingeführt. So wurde z. B. durch Sulfurierung die Sulfonsäuregruppe, durch Nitrierung die Nitrogruppe, durch die Claisen'sche Umlagerung aus den Alkenyläthern die Allyl-, Crotylgruppe usf. in der 7-Stellung erhalten. Die Sulfonsäure zeigte eine Verminderung der Amöbenwirkung, das Nitroderivat neben der Wirkungsabschwächung noch eine Erhöhung der Giftigkeit. Die nebenstehende Verbindung hatte annähernd die gleiche Amöbenwirkung, sie war aber



per os 10 mal und subcutan 20 mal ungiftiger (an der Maus) als das Ausgangsmaterial, (5-Chlor-8-oxychinolin), das bei der Maus eine Giftigkeit per os $\frac{1}{100}$ g und subcutan $\frac{1}{200}$ bis $\frac{1}{300}$ g pro 20 g Maus zeigte. Auch hier traten die eingangs erwähnten Schwierigkeiten zur Herstellung einer verwertbaren Injektionslösung auf. Diese Eigenschaften verhinderten die praktische Auswertung.

Die Arbeiten über die Synthesen von Verbindungen, die bei der *Entamoeba histolytica* eine Wirkung hatten, erstreckten sich über einen großen Zeitraum. Die Darlegungen wären unvollständig und daher auch unverständlich, wenn nicht über Versuche und Ergebnisse berichtet worden wäre, die zum Teil weit vor dem Kriege lagen. Nur so war eine Übersicht über die Chemotherapie der Amöbenmittel zu geben, wobei von den vielen hergestellten Substanzen nur die zum großen Überblick notwendigen Verbindungen angeführt wurden.

Zusammenfassung: 5-Chlor-8-oxychinolin wie auch Alkylensubstituenten in der 7-Stellung zeigen eine gute Amoebenwirkung. Acylierungen und Alkylierungen am Sauerstoffatom schwächen die Wirkung ab bzw. lassen sie verschwinden.

LITERATURANGABE:

- ¹ DRP. 486079 und Zusätze.
- ² Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2498 [1923].
- ³ DRP. 550327.
- ⁴ Amer. Chem. J. **26**, 361 [1901].
- ⁵ Liebigs Ann. Chem. **468**, 162 [1929].
- ⁶ DRP. 657118.

XI. ARBEITEN UBER METALLE UND METALLOIDE ALS CHEMOTHERAPEUTICA

von
HANS SCHMIDT

(Aus dem Wiss.-Chem. Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld.)

1. Allgemeines	97
2. Antimonverbindungen	98
3. Arsen-Antimonverbindungen	106
4. Phosphorverbindungen	108
5. Selenverbindungen	112
6. Kupfer	113

1. Allgemeines

In der chemotherapeutischen Erforschung von Metallen und Metalloiden, die nach der Entdeckung des Salvarsans mit großer Intensität betrieben wurde, ist eine gewisse Beruhigung eingetreten. Dazu mag das Maß der inzwischen errungenen Erkenntnisse beigetragen haben, vor allem aber auch der Umstand, daß das Interesse sich auf die Sulfonamidderivate mit ihrer vielseitigen antibakteriellen Wirkung konzentriert hat. Doch hat sich gezeigt, daß die Metalle und Metalloide in ihren bisher bekannten spezifischen Wirkungen im allgemeinen nicht durch Sulfonamide ersetzt werden können, außer bisher in wenigen Fällen wie z. B. beim Lymphogranuloma inguinale, bei der Gonorrhoe und vielleicht auch beim Trachom. Zur Vervollständigung der von vielen Seiten gemachten Prüfungen wurde in den letzten 20 Jahren im Elberfelder I. G. Werk eine systematische Durchforschung fast sämtlicher chemischer Elemente auf ihre chemotherapeutische Wirkung durchgeführt. Die Prüfungen erfolgten in den chemotherapeutischen (KIKUTH) und bakteriologisch-pathologischen (DOMAGK) Instituten des Werkes und erstreckten sich auf die verschiedensten Krankheitserreger aus der Klasse der Protozoen, Helminthen, Bakterien, Virusarten, Pilze, ferner Karzinom, während die chemische Bearbeitung, die Herstellung typischer und für die therapeutische Anwendung geeigneter Verbindungen der Elemente in verschiedenen Wertigkeitsstufen in den Händen des Verfassers lag.

Beachtenswerte neue Beobachtungen über Wirksamkeit wurden nur wenige gemacht, zur praktischen Anwendung hat keine dieser Beobachtungen geführt.

Die Arbeiten, über die ich im folgenden zu referieren habe, befassen sich z. T. mit einzelnen Elementen wie Phosphor und Selen, deren Prüfung im Rahmen der erwähnten größeren Untersuchungsreihe noch zu absolvieren war. Zum größten Teil jedoch richteten sie sich auf Verbesserung und Spezifizierung bei einigen Elementen, deren Heilwirkung bei Infektionskrankheiten seit langem bekannt ist.

2. Antimonverbindungen

Übersichtsberichte: SCHMIDT¹ Aus neueren Forschungen über Antimonpräparate. — KIKUTH und SCHMIDT² Zur Therapie der Leishmaniosen im Mittelmeerraum. — KIKUTH³ Epidemiologie, Übertragung und Therapie der Leishmaniosis interna.

Vgl. auch ferner SCHMIDT⁴, Zur Entwicklung der Kala-azar-Mittel. SCHMIDT und PETER⁵, Advances in the therapeutics of antimony. SCHMIDT⁶, Antimon. — HORLEIN⁷, 30 Jahre chemotherapeutische Forschung auf tropenmedizinischem Gebiet. — UHLENHUTH⁸, Entwicklung, Ergebnisse und Ziele der Chemotherapie.

Für die Weiterentwicklung der Antimonpräparate in Deutschland war die Abtrennung von den tropischen Gebieten, in denen sie gebraucht werden, von 1939 ab ein großes Hindernis. Doch konnten einige begonnene experimentelle Untersuchungen fortgesetzt und auch klinische Prüfungen sowie bemerkenswerte Beobachtungen in den subtropischen Ländern und bei einigen nichttropischen Erkrankungen angestellt werden.

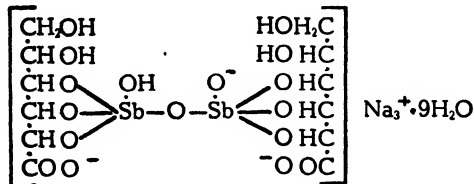
a) Fünfwertige Antimonverbindungen. Die weiteren Erfahrungen mit diesen Verbindungen in den Tropen sind nur teilweise zu unserer Kenntnis gelangt. Bei Kala-azar-Erkrankungen von Soldaten wurde, wie auch sonst im Mittelmeergebiet, Neostibosan (KOWALZIG⁹) oder Solustibosan angewandt. Neu entdeckt wurde die spezifische Wirkung bei wolhynischem Fieber, wobei YANEZ¹⁰ Tartarus stibiatus, EBERLIN¹¹ Solustibosan anwandte.

Auf das erwähnte Solustibosan muß näher eingegangen werden. Der wichtigste Fortschritt bei der Untersuchung der fünfwertigen Antimonverbindungen ist wohl in der Erkenntnis zu sehen, daß man für die Behandlung der Kala-azar nicht auf die komplizierten aromatischen Stibinsäuren als Optimum angewiesen ist, sondern daß auch schon den einfachen Salzen und Komplexsalzen der Antimonsäure diese therapeutische Fähigkeit innewohnt. Mit weiteren aromatischen Stibinsäuren, die in größerer Zahl geprüft wurden, wie z. B. die 3,4-Diaminophenylstibinsäure und ihre Derivate, die Wirkung des Neostibosan zu übertreffen, war nicht möglich. Dagegen war es vollkommen überraschend, daß anorganische fünfwertige Antimonverbindungen, die man nach Versuchen mit Kaliumpyroantimoniat bei Mäuse-trypanosomiasis für wirkungslos hielt, eine den Stibinsäuren gleichwertige Wirkung bei Kala-azar zeigten.

Damit war der Kreis der wirksamen Antimonverbindungen sehr erweitert und die Möglichkeit gegeben, die Anwendungsweise wesentlich zu vereinfachen und die Verträglichkeit zu erhöhen.

Die bestgeeignete Verbindung wurde unter dem Namen Solustibosan eingeführt. Durch die Kriegsereignisse im fernen Osten und später in Europa wurde die Erlangung eines klaren Bildes über den therapeutischen Wert der neuen Anwendungsform des Antimons verzögert. Zum besseren Verständnis der zu referierenden experimentellen und klinischen Bearbeitung während der Kriegsjahre soll einleitend kurz auf die länger zurückliegenden Vorarbeiten eingegangen werden.

Da an löslichen fünfwertigen anorganischen Antimonpräparaten bisher nur das nicht geeignete Kaliumpyroantimoniat vorlag, mußten zunächst haltbare und gut verträgliche wasserlösliche antimonsaure Salze hergestellt werden. Solche wurden gefunden einerseits in den antimonsauren Salzen von Aminen¹², andererseits in Antimon^V-komplexsalzen aliphatischer¹³ und aromatischer¹⁴ Polyoxysäuren. Nach den Ergebnissen des Heilversuchs sowie der pharmakologischen Untersuchung und nach den chemischen Eigenschaften erwies sich am geeignetsten das Antimon^V-komplexsalz einer Hexonsäure und zwar das Natrium^V-antimonogluconat, dem folgende Formel zuzuschreiben ist:



Dieser neue Komplex löst sich in Wasser bis zu sehr hohen Konzentrationen auf und die Lösungen sind völlig stabil. Die wässrige Lösung gibt mit Natriumsalzen nicht die bekannte Fällung von Natriumpyroantimoniat, sie bleibt auf Zusatz von Säuren oder Alkalien klar. Es liegt also eine feste komplexe Bindung vor.

Die Heilversuche wurden von KIKUTH am mit *Leishmania donovani* infizierten Hamster (*Cricetus frumentarius*) vorgenommen. Der Publikation von KIKUTH und SCHMIDT¹⁵ seien folgende Ergebnisse entnommen:

Als Kriterium für den Fortschritt der Heilung wurde der Befund im Leberpunktat und als Kriterium für erfolgten Heilungsfortschritt der Befund in Leber und Milz der getöteten Tiere angesehen. Die Ergebnisse waren folgende: bei zweimaliger Anwendung der Benkutaner Behandlung mit 10 Dosen waren die Heilungsergebnisse der Antimonkombination etwas besser beim Neostibosan.

Wurde die Behandlung auf 14 Tage konzentriert (12 Dosen), so ergab sich ein deutlicher Vorteil des Solustibosan. Bei weiterer Konzentration auf 8 täglich gegebene Injektionen gelang es mit einer weit geringeren Antimonmenge in Form von Solustibosan ($2/3$) den gleichen Heilerfolg zu erzielen wie mit Neostibosan. Bei konzentrierter Behandlung läßt sich somit eine deutliche Überlegenheit des Solustibosan nachweisen.

In einer weiteren Publikation¹⁶ wurde in kritischer Auseinandersetzung mit Befunden, die von WANG und Mitarbeitern am chinesischen Hamster (*Cricetus griseus*) gemacht waren, auf Grund erneuter Heilversuche bestätigt, daß mit einer konzentrierten Behandlung, d. h. mit täglichen Injektionen an 10 aufeinanderfolgenden Tagen die Infektion des europäischen Hamsters sowohl mit Neostibosan als auch mit Solustibosan innerhalb von 2 Wochen in der überwiegenden Zahl der Fälle klinisch und parasitologisch zu heilen ist.

Die pharmakologische Untersuchung durch WEESE¹⁷ ergab reizlose lokale Verträglichkeit und sehr gute Allgemeinverträglichkeit, sowohl im akuten wie im chronischen Versuch. Die Ausscheidung ist ungewöhnlich schnell.

Für die klinische Anwendung wurde anfänglich eine Lösung verwendet, die auf Isotonie mit den Gewebsflüssigkeiten eingestellt war und in 1 ccm 20 mg Sb^V enthielt. Die Anwendung dieser farblosen, stabilen, injektionsfertigen Lösung erwies sich als ein großer Vorteil für die Massenbehandlung anstelle der bisherigen Mittel, die wegen der Unstabilität ihrer Lösung als Pulver in Ampullen in den Handel kommen und für den jedesmaligen Gebrauch in sterilem Wasser gelöst werden müssen. Die Heilergebnisse aus dem fernen Osten (NAPIER, STRUTHERS, YATES¹⁸) und dem Mittelmeergebiet ergaben zunächst, besonders hinsichtlich der unmittelbaren Heilung, sehr befriedigende Resultate. Die Verträglichkeit erwies sich als beinahe unbegrenzt, sowohl allgemein als auch örtlich bei intramuskulärer Injektion. Nach weiteren Erfahrungen ist jedoch die therapeutische Dosis höher anzusetzen, als ursprünglich angegeben wurde.

Diese Entwicklung, welche unerwünscht große Injektionsvolumina (12 ccm pro Injektion) notwendig machte und die angestrebte zeitliche Konzentrierung der Behandlung erschwerte, war bedingt durch die rasche Ausscheidung.

Es war daher erneute experimentelle Bearbeitung erforderlich, um den Nachteil zu beseitigen. Das wurde in folgenden 2 neuen Formen erreicht (KIKUTH und SCHMIDT²):

1. In Form einer hochkonzentrierten Lösung (1 ccm = 100 mg Sb^V), in dem die Dosis auf das Fünffache erhöht ist. Chemisch ist das Salz (KIKUTH und SCHMIDT²) unserer Überraschung ergab auch die pharmakologische Untersuchung (HECHT), daß trotz starker Hypertonie die Lösung in Wasser Reiz resorbiert wird. Man kann daher auch in

dieser Konzentration ebensogut intramuskulär wie intravenös spritzen.

2. Solustibosan-Suspension¹⁹ (1 ccm = 54 mg Sb^V). Das Solustibosan wird, in Pulverform in Öl suspendiert und, durch besondere Maßnahmen in der Schwebelage gehalten, in den Muskel gespritzt. Dabei gingen wir von der Voraussetzung aus, daß das Solustibosan nur langsam aus dem Öldepot in den Blutstrom übergehen kann, Resorption und Ausscheidung verlangsamt sind und der Körper daher längere Zeit unter Antimon gehalten wird.

Der Heilversuch am Hamster bestätigte nicht nur die auf diese Erwägung gegründeten Erwartungen, sondern übertraf sie bei weitem. Während in wäßriger Lösung mindestens 8 Injektionen zu je 500 mg Solustibosan pro kg Körpergewicht (= insgesamt 1080 mg Sb) erforderlich sind, genügt eine einmalige intramuskuläre Injektion von 6 ccm (= 324 mg Sb) der Suspension pro kg zur sicheren Ausheilung der Infektion.

Nach Tierversuchen von WEESE ist die allgemeine Verträglichkeit einwandfrei. Bei subkutaner Injektion werden von der Maus 0,5 ccm pro 20 g vertragen, das ist 1350 mg Sb pro kg Maus (gegen 860 mg Sb pro kg als Lösung). Röntgenologisch läßt sich nachweisen, daß das Depot erst nach 48 Stunden völlig resorbiert ist (Kaninchen).

Klinisch wurden die beiden neuen Formen kurze Zeit im Fernen Osten und dann eingehend in Spanien geprüft. Nach den Berichten von RAMOS und Mitarbeitern²⁰ haben sie sich bei der Behandlung der kala-azar-kranken Kinder nach besonders ausgearbeitetem Behandlungsschema sehr gut bewährt. Dieser Vorteil fällt besonders ins Gewicht, da die Kinder-Kala-azar des Mittelmeergebietes schwerer zu heilen ist als die des Fernen Ostens. Besonders bei der öligen Suspension war die verhältnismäßige Schnelligkeit und Sicherheit der Heilung, nach den letzten Angaben in über 90% der Frühfälle, bemerkenswert. Ähnlich urteilen andere Autoren.

Es besteht daher die berechtigte Hoffnung, daß mit den neuen Anwendungsformen des Solustibosans ein Optimum für die Kala-azar-Behandlung erreicht ist, das sich auch bei den Endemien des Fernen Ostens bewähren wird.

Was die Wirkungsweise anbelangt, so zeigten Versuche von BIELER²¹, daß Reinkulturen von *Leishm. don.* durch Solustibosan beeinflusst werden und stützen somit die Auffassung von seiner Wirkung.

Die stimulierende Wirkung des Antimons auf das Immunsystem ist bekanntlich in den letzten Jahren von NUNNO diskutiert worden. NUNNO erklärt damit die von ihm beobachtete Wirkung bei Malaria. Bei einer Nachprüfung konnte die Wirkung des Brechweinsteins bei Impfmalaria bestätigt werden.

keine praktischen Vorteile gegenüber anderen Methoden. Solustibosan scheint nach bisherigen Nachrichten sich bei chronischer Malaria zu bewähren.

Bei Hautleishmaniose (Orientbeule) empfiehlt MARCHIONINI²³, das in den letzten Jahren vorgeschlagene Atebrin (lokal) nur in frischen, typischen Formen anzuwenden. Bei chronischen, veralteten Fällen ist die bekannte Injektionsbehandlung mit Antimonpräparaten beizubehalten. Nach VILANOVA²⁴ vermag das hochkonzentrierte Solustibosan die Hautleishmaniose spezifisch zu heilen und zwar besonders gut bei „intraläsionaler Behandlung“, d. h. direkter Injektion in die Beule. Diese Resultate wurden von anderen Autoren bestätigt. KIKUTH² konnte die Wirkung auch im Mäusetest, bei dem sich bisher noch kein Antimonpräparat wirksam gezeigt hatte, mit sehr massiven Dosen des gut verträglichen Solustibosan H. K. bestätigen. Die *Leishmania tropica*-Parasiten konnten zum Verschwinden gebracht werden.

b. Dreiwertige Antimonverbindungen. Diese Verbindungen haben bekanntlich eine spezifische Wirkung bei Helmintheninfektionen wie Bilharziosis oder Hundefilariosis, ferner u. a. bei Trypanosomenerkrankungen und können trotz ihrer größeren Toxizität nicht durch die fünfwertigen Präparate wie Neostibosan oder Solustibosan ersetzt werden.

Über die weiteren Erfahrungen bei diesen und anderen Indikationen wie dem Granuloma venereum seit 1939 haben wir nur eine lückenhafte Kenntnis.

In den letzten Jahren ist Antimosan vet. viel gegen die Lungenwurmseuche der Schafe und Rinder verwendet worden.

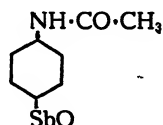
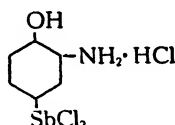
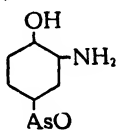
Bei den unter den Soldaten häufiger beobachteten Trichinose-Epidemien ist während des Krieges Fuadin angewendet worden und zwar zuerst von KRUCHEN und Mitarb.^{25, 26} sowie HANDLOSER²⁷, die über gute Erfolge bei 38 Kranken berichteten. Bei allen Patienten setzte prompter Fieberabfall und Heilverlauf ein. Kein Todesfall. Schwere Komplikationen blieben aus. Die Wirkung wird als direkt und indirekt angesehen. Die Anwendung soll in den ersten drei Wochen erfolgen.

In zahlreichen Publikationen über die Behandlung kleinerer und größerer Epidemien ist die Wirkung des Fuadins bei genügender Dosis bestätigt worden (HANTSCHMANN²⁸, MUMME und SUN-
HOLLER und SCHMID³⁰, HATIEGANU und FODOR³¹,
³², während andere den therapeutischen Einfluß als
riesen betrachten (PARRISIUS und Mitarb.³³, PAR-
³⁵) oder verneinen (SPATH³⁶, LINNEWEH³⁷).
Allen Heilversuch konnte SCHREIBER³⁸ die Trichi-
binchen und Ratten durch Antimonpräparate nicht
at STAUDACHER³² beobachtet, daß Ratten durch

Trichinellen, die unter ausreichender Antimoneinwirkung sich entwickelt hatten, nicht mehr infiziert werden konnten. Anscheinend hatten sie unter der Fuadineinwirkung ihre Fortpflanzungsfähigkeit eingebüßt. HOLLER und KISSLING³⁹ machen auf die Beeinflussung des reticuloendothelialen Systems durch Fuadin aufmerksam, das von diesem Angriffspunkt aus durch eine allgemeine Leistungssteigerung die Abwehrkräfte des Organismus anregt und dadurch den Heilvorgang begünstigt.

Bei experimenteller Fleckfieberinfektion zeigten nach WOHLRAB⁴⁰ Antimonpräparate keine oder unsichere Wirkung. Die von mehreren Autoren (JULIANELLE und Mitarb.^{41, 42}, DERKAC^{43, 44}) mitgeteilte Wirkung verschiedener Antimonpräparate auf Trachom scheint wegen der in Aufnahme gekommenen Behandlung mit Sulfonamiden nicht weiter verfolgt worden zu sein.

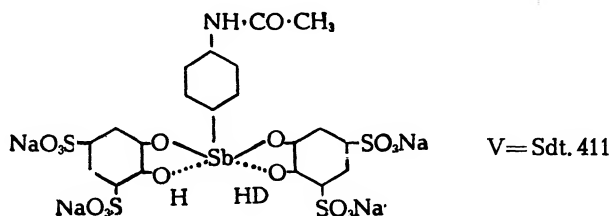
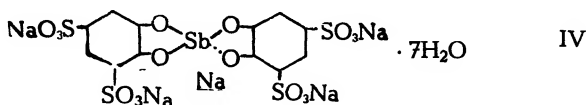
Aus der experimentellen Weiterarbeit wurde über einen neuen Typ dreiwertiger Antimonverbindungen berichtet, der für die Chemotherapie von Interesse ist und zwar über lösliche Komplexsalze der Stibinoxyde Ar - Sb - O (SCHMIDT¹). Diese Verbindungen sind schon wegen ihrer Analogie zu den Arsenoxyden wie I von Interesse; man konnte von ihnen eine Verstärkung der Wirkung der dreiwertigen Antimonkomplexsalze, wie Brechweinstein und Fuadin, erwarten. Die Herstellung löslicher, für die Injektion geeigneter Derivate stößt auf erhebliche Schwierigkeiten, vor allem durch die Labilität der Stibinoxyde, die unter verschiedenen Bedingungen einen Teil ihres Antimons abspalten und in Diarylantimonverbindungen übergehen. Es lassen sich zwar lösliche Salze, wie 3-Amino-4-oxy-phenylstibinchlorür-chlorhydrat (II), herstellen, das in den Heilversuchen von KIKUTH interessante Ergebnisse gab, dessen Lösung aber sauer und unbeständig ist.



Ließe es sich aber erreichen, den SbO-Rest durch Komplexbindung in Lösung zu bringen, so wäre ein universeller Weg zu neutral löslichen, injizierbaren Stibinoxyden gefunden. Das erscheint zunächst aussichtslos, da, wie ich früher beschrieben habe, gebildete Oxyssäuren, wie Weinsäure, Milchsäure usw. abspaltung aus solchen Stibinoxyden begünstigen.

Doch gelingt es bei vorsichtigem Arbeiten, ebenso das Antimonmonoxyd selbst im Fuadin, auch Monoarylstibinoxyde, wie Katechindisulfosäure zu Komplexsalzen von genügender Löslichkeit zu vereinen⁴⁵. So wurde aus dem Reduktionsprodukt

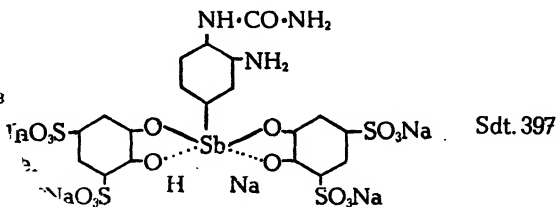
früher beschriebenen *p*-Acetylaminophenylstibinoxyd (III) und Brenzkatechindisulfosaurem Natrium, ein Komplexsalz erhalten, das analog dem Fuadin (IV) zusammengesetzt ist und in wasserfreiem Zustand die durch Formel V angegebene Konstitution hat.

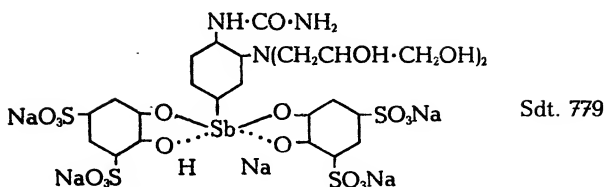


Die Fixierung einer Valenz des dreiwertigen Antimons an den Benzolkern hebt somit die Fähigkeit zur Komplexbildung nicht auf. Diacetyldiaminodiphenylstibinoxyd, in dem zwei Valenzen des Antimons an zwei Benzolkerne gebunden sind, vermag dagegen kein Komplexsalz mehr zu bilden.

Das Komplexsalz V ist in der Ampulle beständig, auch die Lösung zeigt eine für die praktische Anwendung genügende Beständigkeit. Die wäßrige Lösung gibt mit Schwefelwasserstoff eine gelbe Fällung. Beim energischen Erhitzen der Lösung wird ein Teil des Antimons abgespalten (Schwefelwasserstoff gibt dann eine rote Fällung), Diacetyldiaminodiphenylstibinoxyd und Triacetylaminotriphenylstibin scheiden sich ab.

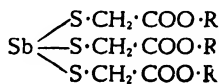
Über die chemotherapeutische Prüfung des Präparates Sdt. 411 hatte KIKUTH⁴⁶, über die pharmakologischen Eigenschaften WEESE⁴⁷ berichtet. Von weiteren hierher gehörige Verbindungen seien folgende angegeben:





Bei der chemotherapeutischen Prüfung zeigten die Präparate eine z. T. sehr gute trypanozide Wirkung. Sie wurden ferner in eine große Versuchsreihe einbezogen, in der KIKUTH Antimonpräparate bei der experimentellen Infektion der Maus mit *Bilharzia mansoni* prüfte. Dabei hatte z. B. Präparat Sdt. 779 eine recht gute Wirkung bei subkutaner Injektion und eine gute Wirkung bei oraler Verabreichung, allerdings in großen Dosen. Es ist um das Vielfache ungiftiger als Fuadin.

Eine andere neuartige Gruppe von Antimonverbindungen in der Bilharziaversuchsreihe sind öllösliche Antimonpräparate, von denen eine größere Anzahl hergestellt und geprüft wurde. Besonderes Augenmerk wurde dabei den Estern der Antimon^{III}trithioglycol-säure (s. die nebenstehende Formel)



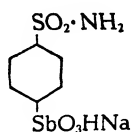
gewidmet, von deren Äthylester bereits bekannt war, daß er stark reizt. In einer gemeinsam mit dem Pharmakologischen Institut-Elberfeld gemachten Untersuchung wurde gefunden, daß die Reizwirkung mit zunehmender Größe des Radikals R abnimmt. In dem Menthyl-ester der Antimon^{III} thioglykolsäure (Sdt. 778) wurde eine Substanz gefunden, deren ölige Lösung bei der Injektion am Rattenschenkel⁴⁸ nicht reizt und eine eindeutige Wirkung bei Bilharzia-Mäusen zeigte (oral und subkutan).

Die praktische Prüfung dieser und anderer Antimonpräparate bei menschlicher Bilharziosis wäre von Interesse gewesen, um auch bei dieser Infektion sich dem Optimum der Wirkung und Verträglichkeit noch mehr als bisher zu nähern. Sie wurde bisher nicht ausgeführt und zwar nicht nur aus durch die Kriegsereignisse bedingten Gründen, sondern auch, weil inzwischen metallfreie, bei experimenteller Bilharziosis hochwirksame Verbindungen gefunden wurden (KIKUTH, GÖNNERT und MAUSS⁴⁹), deren praktische noch bessere Aussichten bot.

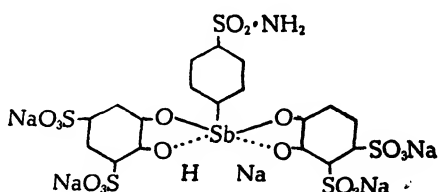
Doch wurde eine Anzahl besonders wirksamer Präparate in einer Versuchsreihe für die Prüfung bei menschlicher Bilharziosis gewählt, wozu sich Prof. Ch o p r a, der Direktor der Medizinischen Fakultät, Dr. S u n d a r R a o, der Leiter des Experimental Laboratory in Calcutta einverstanden erklärt hatte.

genannten Präparate Sdt. 778 und Sdt. 779, sowie eine Suspension von Fuadin in Öl (Sdt. 735), ferner ein Antimon^{III}-zuckersaures Kalium-Natrium (Sdt. 187). Ob die Prüfung der im Sommer 1939 nach Calcutta abgesandten Präparate aufgenommen werden konnte und welches Ergebnis sie hatte, ist nicht zu meiner Kenntnis gekommen.

c. Antimonverbindungen mit Sulfonamidgruppe. Unter den neu hergestellten Antimonverbindungen hatten die mit einer SO_2NH_2 -Gruppe substituierten aromatischen Antimonverbindungen Interesse. Sie wurden mit der Diazosynthese aus den entsprechenden Aminen hergestellt⁵⁰. Unter den zahlreichen synthetisierten Verbindungen dieser Art wie:

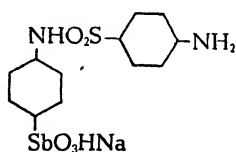


Sdt. 611



Sdt. 614

beansprucht Sdt. 614 ein gewisses Interesse wegen seiner guten Wirkung bei experimenteller Bilharziosis und Trypanosomeninfektion. Antibakterielle Wirkung hatten diese Verbindungen nicht oder nur in geringem Maße.

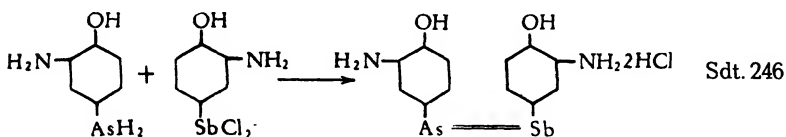


Andere Formen der Kombination, wie z. B. (linke Abb.), zeigten keine besondere Wirkung. Auch entsprechende aromatische Arsenverbindungen mit Sulfonamidgruppe haben, wie hier anhangsweise erwähnt sei, keine auffallenden Wirkungen gezeigt.

3. Arsen-Antimonverbindungen

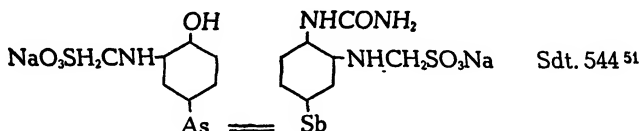
Schließung dieser Klasse von Verbindungen, von der schon länger bekannt sind, für die Therapie, war der Instituten in den letzten Jahren mit besonderer Eifer betrieben worden. Über die chemischen Grundlagen dieser Reihe sind 1942 nähere Angaben veröffentlicht worden. Ich folgendes unter Hinzufügung von unveränderten entnehme.

Arsenostibioverbindungen können auf verschiedene Weise, am übersichtlichsten auf dem durch die folgenden Formelbilder veranschaulichten Wege hergestellt werden:



Die Umsetzung zwischen dem Arsin und dem Stibinoxid oder Stibinchlorür — analog der Bildung von Azobenzol aus Nitrosobenzol und Anilin — tritt mit der größten Leichtigkeit ein und führt zu den sattgelb bis bräunlich gefärbten Verbindungen, die als Chlorhydrate oder durch Anlagerung von Formaldehydbisulfit oder Formaldehydsulfoxylat in wasserlösliche Form gebracht werden können.

Auf die Wirkung einiger Präparate dieser Gruppe wie z. B. Sdt. 246 hatte UHLENHUTH⁵ wiederholt hingewiesen. Von zahlreichen neueren Präparaten wurde Präp. Sdt. 544 besonders eingehend von KIKUTH im Elberfelder Chemotherapeutischen Institut untersucht.

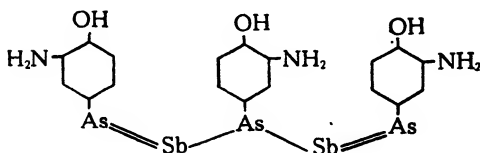


Die Verbindung, ein goldgelbes Pulver mit 9,5% Arsen und 15% Antimon, löst sich leicht in Wasser zu einer gelben, neutral reagierenden Lösung. Die Empfindlichkeit gegen Luft ist etwa wie bei den Salvarsanpräparaten.

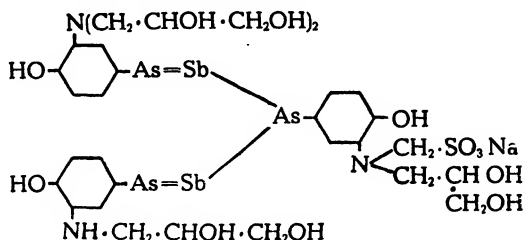
Die Wirksamkeit bei Kaninchenlues ist etwa der des Neosalvarsans gleich zu setzen. Die Verträglichkeit ist besser. Da Sdt. 544 nur etwa die Hälfte des in den Salvarsanpräparaten enthaltenen Arsens, also gleichsam ein halbes Salvarsanmolekül enthält, muß ein Teil der therapeutischen Wirkung dem antimonhaltigen Teil des Gesamtmoleküls zugeschrieben werden.

Bei menschlicher Lues hatte das Präparat ebenfalls eine dem Neosalvarsan ähnliche Wirkung. Da sich jedoch keine besonderen Vorteile herausstellten, im Gegenteil die bekannten Salvarsanexantheme in gehäufter Maße auftraten, wurde von einer weiteren Anwendung abgesehen. Es besteht die Möglichkeit, durch Abänderung der Benzolsubstituenten die genannte Nebenwirkung zu beseitigen und damit die praktische Brauchbarkeit der Arsen-Antimonkombination für die Therapie erneut zu prüfen.

Neben den eigentlichen Arsenostibioverbindungen wurden die Verbindungen des folgenden Typus bearbeitet,



die ich zur Unterscheidung Arseno-Antimonverbindungen genannt habe. Die übersichtlichste Darstellungsmethode ist auch hier die Einwirkung von dreiwertigen Antimonverbindungen wie Antimontrichlorid auf Arsine, eine der Diazotierung vergleichbare Reaktion. Durch Einführung mehrerer Dioxypropylgruppen und des $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ -Restes wurde daraus das Präparat Sdt. 386 B hergestellt⁵², dem wahrscheinlich folgende Formel zuzuschreiben ist:



Sdt. 386 B ist ein braunes, in Wasser leicht lösliches Pulver, das in der Luftempfindlichkeit sich etwa wie die Salvarsanpräparate verhält. Sdt. 386 B wurde als die optimal gegen die experimentelle Bartonelleninfektion der Ratte wirksame Verbindung dieser Körperklasse in Zusammenarbeit von KIKUTH⁵ und dem Verfasser ausgewählt. Es hat den ungewöhnlich hohen Heilungsindex von 1:2500 bis 1:5000, was von UHLENHUTH⁵ bestätigt wurde. MANRIQUE⁵ teilte mit, daß er das CARRIONSche Fieber, eine natürliche Bartonelleninfektion des Menschen in Peru, die bisher keiner Therapie zugänglich war, in einer größeren Zahl von Fällen durch eine Injektionskur mit Sdt. 386 B heilen konnte. Das Präparat hat darüber hinaus bei guter Verträglichkeit einen großen Streuungskegel der Wirksamkeit bei verschiedenen Infektionen gezeigt, sowohl im experimentellen Heilversuch als auch bei klinischer Anwendung⁵.

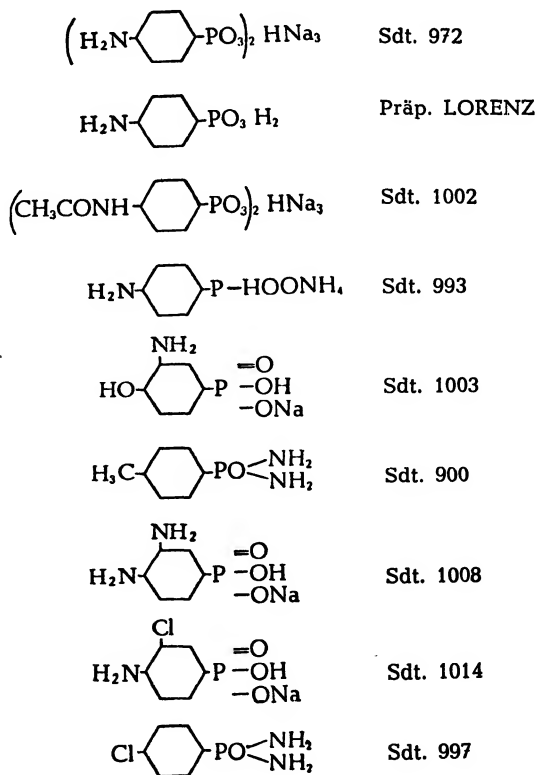
4. Phosphorverbindungen

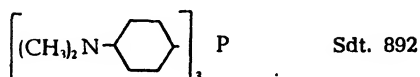
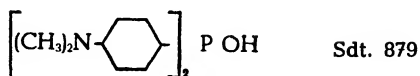
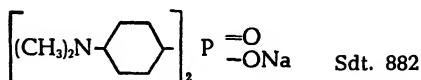
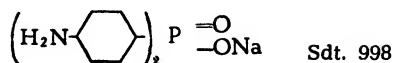
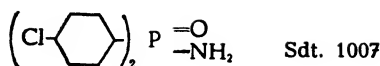
Auch dieses erste Element der für die Chemotherapie so ergiebigen V. Gruppe des periodischen Systems ist in Elberfeld eingehend

auf chemotherapeutische Fähigkeiten geprüft worden. In der Therapie wurden wohl ausschließlich die pharmakodynamischen Wirkungen der Phosphorverbindungen auf den Organismus benutzt, doch lagen in den letzten Jahren auch einzelne Mitteilungen über antibakterielle Wirkung vor^{53, 54}, die ein näheres Studium ratsam erscheinen ließen. Geprüft wurde eine Anzahl typischer Phosphorverbindungen, die sich in folgende Gruppen einteilen lassen:

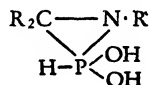
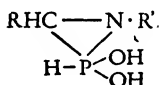
a) Phosphor und seine anorganischen Oxydationsstufen: P_4O , NaH_2PO_2 , Na_2HPO_3 , $NaHPO_3$.

b) Aromatische Phosphorverbindungen, hauptsächlich Analoga der bekannten Arsenpräparate, die nach z. T. bekannten Methoden hergestellt wurden. Aus der Zahl dieser teilweise noch nicht beschriebenen Verbindungen seien folgende Beispiele genannt:



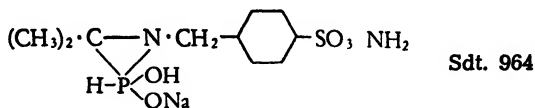
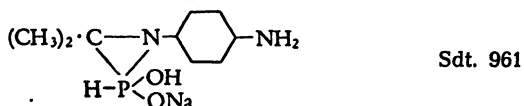
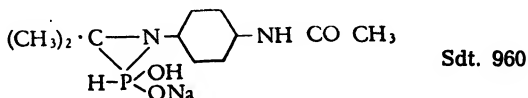


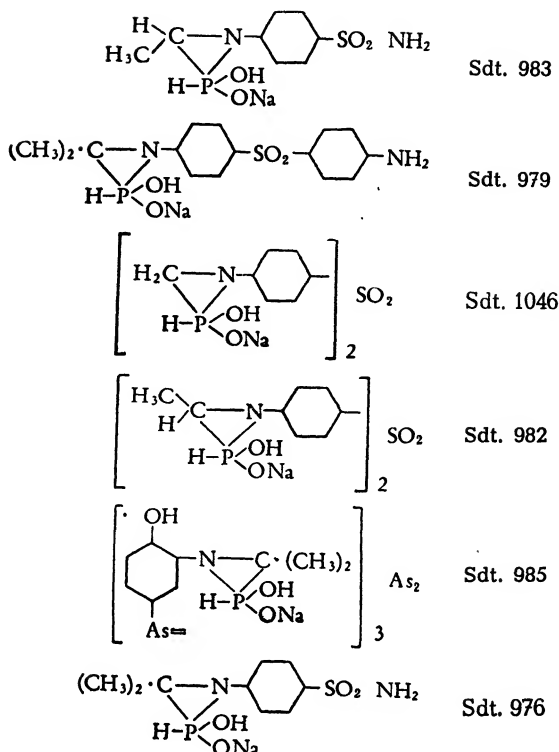
c) Eine neu entdeckte, noch nicht bekanntgegebene Klasse von Phosphorverbindungen. Diese Verbindungen entstehen, wenn man unterphosphorige Säure und ein Amin auf ein Keton⁵⁵ oder einen Aldehyd⁵⁶ einwirken läßt. Für die Zusammensetzung nehme ich folgende Konstitutionsformeln^{56a} an:



Die neuen α -Alkyl(aryl)aminoalkylphosphinigen Säuren vermögen leicht, Salze zu bilden. Von dieser Reihe wurde eine große Zahl von Verbindungen hergestellt, z. T. mit indifferenten, z. T. mit als chemotherapeutisch aktiv bekannten Aminen, wovon einige Beispiele angeführt seien.

Es wurden stets die leicht löslichen Alkalisalze hergestellt.



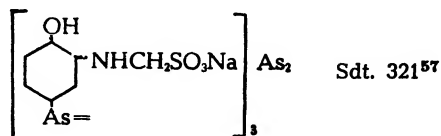


Die Prüfung wurde vorwiegend von DOMAGK vorgenommen und ergab für Gruppe a nur geringe Wirkung bei einzelnen Verbindungen.

In Gruppe b wurde eine ausgesprochene antibakterielle Wirkung bei Sdt. 972 und Präp. LORENZ festgestellt, die bei einem Teil der anderen aromatischen Phosphorverbindungen auch noch in mehr oder weniger hohem Grad vorhanden war, aber nicht gesteigert werden konnte.

In Gruppe c war nur in seltenen Fällen eine Wirkung zu konstatieren, die der Phosphorkomponente zugeschrieben werden konnte, so eine geringe Wirkung gegen Streptokokken bei Sdt. 960 und Sdt. 961. Im allgemeinen trat die Wirkung des zugrundeliegenden Amins zutage, so bei den aufgeführten Sulfonamiderivaten. Somit erwiesen sich die neuen Phosphorderivate lediglich als eine geeignete lösliche Form der Anwendung, wie z. B. bei Sdt. 979. In einzelnen Fällen wurde die Wirkung geschwächt, wie z. B. bei Sdt. 976, das im Gegensatz zu dem zugrundeliegenden Marfanil und z. B. den Salzen des Marfanils mit H_3PO_4 , H_3PO_3 , H_3PO_2 keine Wirkung auf Gasbrand im Plattenversuch hatte.

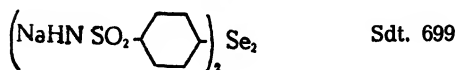
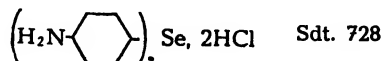
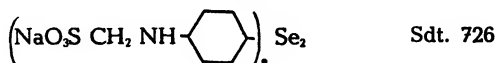
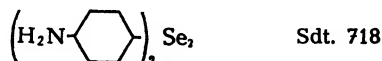
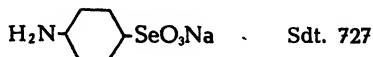
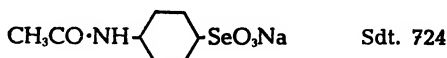
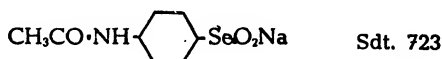
Sdt. 985 ist gut wirksam bei experimentellem Rotlauf. Doch kommt diese Wirkung auch ähnlichen phosphorfreien Arsenverbindungen zu, (DOMAGK, unveröffentlicht), wie z. B.:



Eine Anzahl der Phosphorverbindungen wurde auch von KIKUTH bei verschiedenen Infektionen geprüft, doch konnte keine bemerkenswerte, spezifische Phosphorwirkung konstatiert werden. Ein phosphorhaltiges Salvarsanderivat hatte etwa eine dem Neosalvarsan entsprechende Wirkung bei Kaninchenlues.

5. Selenverbindungen

Dieses Element, das wegen früher behaupteter Wirkung bei Carcinom, vor allem aber wegen seiner Verwandtschaft zum Schwefel, Interesse bot, wurde ebenfalls auf chemotherapeutische Fähigkeiten hin untersucht. Aus den noch unveröffentlichten Elberfelder Untersuchungen sei ein kurzer Überblick mit Angabe einiger typischer Vertreter der synthetisierten Verbindungen mitgeteilt.



Die dargestellten Selenverbindungen waren zum Teil noch nicht beschrieben. Bemerkenswert ist die Darstellung von Sdt. 728; diese Verbindung bzw. die entsprechende Base entstand aus Sdt. 718 durch Belichtung, wobei ein Atom Selen abgespalten wurde.

Nach dem Befund von DOMAGK zeigten die aufgeführten und zahlreiche andere, auch anorganische Selenpräparate bei Carcinom keine Wirkung, bei bakteriellen Infektionen wurde in einigen Fällen eine spurenweise Wirkung gesehen. Auch eine Anzahl von Tellurverbindungen zeigten nur vereinzelt spurenweise chemotherapeutische Wirkungen.

6. Kupfer

Als neues Kupferpräparat ist das Cuproallylthioharnstoffbenzoesaure Natrium unter dem Namen Ebesal⁵⁸ in die Therapie eingeführt worden. Dabei waren, wie den Ausführungen von PERSCH⁵⁹ zu entnehmen ist, nicht experimentelle Heilversuche der Ausgangspunkt, sondern die Anknüpfung an ältere therapeutische Versuche, tuberkulöse Affektionen außer mit Gold auch mit Kupferverbindungen anzugehen. Das Präparat, das für die intravenöse Injektion jeweilig aufgelöst werden muß, soll gut verträglich sein und sich bei extrapulmonalen Tuberkulosen, besonders bei Kehlkopftuberkulose bewährt haben. Die Wirkungsweise wird vorzugsweise indirekt aufgefaßt.

Eine andere Kupferverbindung, das dem Fuadin analoge Kupfer-Komplexsalz der Brenzkatechindsulfosäure, hat sich ebenfalls bei menschlicher Tuberkulose wirksam gezeigt. Die Versuche sind noch im Gange.

L I T E R A T U R A N G A B E :

- ¹ H. SCHMIDT, *Med. u. Chem.* **4**, 164 [1942].
- ² W. KIKUTH u. H. SCHMIDT, *Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg.* **47**, 247 [1943].
- ³ W. KIKUTH, *Münch. med. Wschr.* **90**, 104 [1943].
- ⁴ H. SCHMIDT, *Festschrift NOCHT*, 1937, 548.
- ⁵ H. SCHMIDT u. F. M. PETER, G. Thiem e, Leipzig 1938.
- ⁶ H. SCHMIDT, *Hippokrates* **10**, 1041 [1939].
- ⁷ H. HORLEIN, *Med. u. Chem.* **4**, 7, [1942].
- ⁸ P. UHLENHUTH, *Pharmazie* **1**, 241 [1946].
- ⁹ KOWALZIG, *Dtsch. trop. med. Z.* **45**, 302 [1941].
- ¹⁰ A. P., YANEZ, *Dtsch. med. Wschr.* **67**, 1267 [1941].
- ¹¹ E. EBERLIN, *Dtsch. med. Wschr.* **70**, 306 [1944].
- ¹² I. G. Farbenindustrie A.G. DRP. 555680 (Druckjahr 1932).
- ¹³ I. G. Farbenindustrie A.G. DRP. 558752, 543553 [1932].
- ¹⁴ I. G. Farbenindustrie A.G. DRP. 501608, 515206 [1930].
- ¹⁵ W. KIKUTH u. H. SCHMIDT, *Arch. Schiffs.-Tropen-Hyg.* **42**, 189 [1938].
- ¹⁶ W. KIKUTH u. H. SCHMIDT, *Z. Immunitätsforsch. exp. Therap.* **100**, 157 [1941].
- ¹⁷ H. WEESE, *Chin. medical J.* **52**, 421 [1937].
- ¹⁸ Vgl. die Literatur in 5.
- ¹⁹ I. G. Farbenindustrie A.G. DRP. 752784 [1944].

- 20 RAMOS, Sala y San José, *Medicina Española* **47**, 545 [1942].
- 21 R. BIELER, In. Diss. Düsseldorf [1940].
- 22 W. MOHR, *D. trop. med. Z.* **48**, 169 [1944].
- 23 A. MARCHIONINI, *Schweiz. med. Wschr.* **1941**, 1220.
- 24 J. VILANOVA, *Rev. Clinica Espanola* **8**, 21 [1943].
- 25 C. KRUCHEN, *Fortschr. Therap.* **16**, 309 [1940].
- 26 C. KRUCHEN, HARING u. E. LEDERER, *Dtsch. Militärarzt* **5**, 209 [1940].
- 27 S. HANDLOSER, *Wiener Klin. Wschr.* **53**, 243 [1940].
- 28 HANTSCHMANN, *Med. Welt* **15**, 601, [1941].
- 29 C. MUMME u. A. SUNDERMANN, *Münch. med. Wschr.* **89**, 758 [1942].
- 30 G. HOLLER u. P. SCHMID, *Med. Klin.* **37**, 984 u. 1012 [1941].
- 31 J. HATIEGANU u. FODOR, *Wiener Klin. Wschr.* **55**, 807 [1942].
- 32 W. STAUDACHER, *Dtsch. Arch. klin. Med.* **191**, 128 [1944].
- 33 W. PARRISIUS, G. LAMPE, W. ROMER u. L. HÖNIGHAUS, *Dtsch. Militärarzt* **7**, 198 [1942].
- 34 W. PARRISIUS, *Therap. d. Gegenwart* **84**, 79 [1943].
- 35 A. SYLLA, *Med. Klin.* **38**, 1159 [1942].
- 36 H. SPÄTH, *Dtsch. med. Wschr.* **68**, 912 [1942].
- 37 W. LINNEWEH, *Zbl. inn. Med.* **64**, 449 [1943].
- 38 W. SCHREIBER, *Z. Immunitätsforsch. exp. Therap.* **104**, 126 [1943].
- 39 G. HOLLER u. O. KISSLING, *Med. Klin.* **37**, 1056 [1941].
- 40 WOHLRAB, *Arb. staatl. Inst. exp. Therap. Forschungsinst. Chemo-therap. Frankfurt a. M.*, Heft 40, 15 [1940].
- 41 L. A. JULIANELLE, R. SORY, J. E. SMITH u. A. C. LANGE, *Amer. J. Ophthalmol.* **21**, 651 [1938].
- 42 L. A. JULIANELLE, I. F. LANE u. W. P. WHITTED, *Amer. J. Ophthalmol.* **22**, 1390 [1939].
- 43 V. DERKAC, *Klin. Monatsbl. Augenheilk.* **99**, 311 [1937].
- 44 V. DERKAC, *Klin. Monatsbl. Augenheilk.* **101**, 418 [1938].
- 45 DRP. 597262 [1934].
- 46 W. KIKUTH in: SCHMIDT u. PETER, *Ergebnisse und Fortschritte, der Antimontherapie* S. 216, G. Thieme, Leipzig 1937.
- 47 H. WEESE, *Ebenda*, S. 217.
- 48 In späteren Versuchen am Kaninchen war allerdings die örtliche Verträglichkeit der intramuskulären Injektion nicht einwandfrei.
- 49 W. KIKUTH, R. GÖNNERT u. H. MAUSS, *Naturwiss.* **33**, 253 [1946].
- 50 I. G. Farbenindustrie A.G., DRP. 728803 [1942].
- 51 I. G. Farbenindustrie A.G., DRP. 558567 [1932].
- 52 I. G. Farbenindustrie A.G., DRP. 590582 [1934].
- 53 H. BAUER u. S. H. ROSENTHAL, *Publ. Health Rep.* **54**, 2093 [1939].
- 54 H. BAUER, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 2137 [1941].
- 55 I. G. Farbenindustrie AG. Deutsche Patentanmeldung [1942].
- 56 I. G. Farbenindustrie AG. Deutsche Patentanmeldung [1942].
- 56a Eine chemische Publikation über diese Verbindungen, für die ich den Namen Carbinophosphensäuren vorgeschlagen habe, befindet sich im Druck.
- 57 I. G. Farbenindustrie A.G. DRP. 573538 [1933].
- 58 I. G. Farbenindustrie A.G., DRP. 738861 [1944].
- 59 W. PERSCH, *Med. u. Chem.* **4**, 174 [1942].

XII. SULFONAMIDE UND VERWANDTE
VERBINDUNGEN IN DER CHEMOTHERAPIE
von
FRITZ MIETZSCH

(Aus dem Wiss.-Chem. Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Eiberfeld)

Die neuere Entwicklung der chemotherapeutischen Forschung auf dem Gebiete der Sulfonamide und verwandter Verbindungen hat sich, fußend auf der Planung und Synthese bestimmter Sulfonamide durch KLARER und MIETZSCH im Jahre 1932 und auf der Erkenntnis der Wirkung dieser Verbindungen bei der streptokokken-infizierten Maus durch DOMAGK, nach und nach in fast allen pharmazeutisch interessierten Laboratorien der ganzen Welt vollzogen und hat teilweise an mehreren, voneinander unabhängig arbeitenden Stellen zu den gleichen Ergebnissen geführt. Auf diese Weise sind viele Resultate, die in Deutschland während des Krieges erhalten wurden, in den alliierten Ländern bereits durch eigene Arbeiten bekannt geworden. Da die deutschen Ergebnisse größtenteils in der Patentliteratur niedergelegt sind, wurde ein weiterer Teil durch die Anmeldungen deutscher Firmen im neutralen Ausland während des Krieges der Öffentlichkeit zugänglich. Die folgende Zusammenstellung wird deshalb eine Reihe bekannter Tatsachen bringen und sich auch teilweise auf die in den alliierten Ländern leichter zugänglichen außerdeutschen Patentanmeldungen stützen.

Über die Geschichte der Arbeiten, die zur Auffindung der Sulfonamide als Chemotherapeutica führten, ist kürzlich eine zusammenfassende Darstellung der Beteiligten¹ erschienen, nachdem dieses Thema bereits früher von chemischer² und medizinischer³ Seite mehrfach behandelt worden war. Eine Übersicht über die Chemie der Sulfonamide, sowie über Namen und Hersteller der im Handel befindlichen Präparate bis zum Stande von 1944 wurde von MIETZSCH⁴ gegeben.

Die ersten Sulfonamidpräparate (Verbindung Kl. 695, Prontosil, Prontosil solubile) gehören den Azoverbindungen an. Durch Benutzung der heterocyclisch substituierten Sulfonamide als Diazotierungskomponenten und Vereinigung mit den von den Prontosilen her bekannten Kupplungskomponenten^{5, 6, 7} entstanden neue der I. G.⁸ geschützte Azoverbindungen, unter denen das Präparat B 1034 (Sulfapyridin-azo-2-acetylamino-8-oxynaphtalin-3,6-disulfosäure)

nach Versuchen von LAUBER⁹ (vgl. hierzu auch KIKUTH¹⁰) bei Trachom interessante Ergebnisse ergeben hat. Die Azoverbindungen aus diazotierten Sulfapyrimidinderivaten mit 2-Acetylamino-8-oxynaphtalin-3,6-disulfosäure sowie 2-Amino-5-naphtol-7-sulfosäure, die von BEHNISCH (I. G.) hergestellt wurden, haben sich in zwei Virus-Tierstesten von KIKUTH¹⁰ als sehr wirksam erwiesen. Kupplungsprodukte aus diazotiertem Sulfanilamid mit Keratin-Abbauprodukten wurden von der Firma Wülfing¹¹ beschrieben. Disazofarbstoffe aus dem 4,4'-Diaminodiphenylsulfon mit zahlreichen Kupplungskomponenten waren bereits aus früheren Patenten der I. G.¹² bekannt; sie wurden zur Anfärbung von Kautschuk u. a. benutzt. Neuerdings hat die Firma Schering¹³ Azofarbstoffe aus 4-Amino-4'-ureidodiphenylsulfon mit Oxysulfosäuren empfohlen.

Das Sulfanilamid ist in Deutschland als Prontalbin (Bayer), Chemodyn (Nordmark) und Gombardol (Boehringer) auf den Markt gekommen. Zur Herstellung von Lösungen des Sulfanilamids sind durch die Labopharma^{14, 15} Hexamethylentetramin und Zucker bzw. Hexite sowie Natriumcholat oder Natriumtaurocholat vorgeschlagen worden. Eine größere Rolle spielt die Verwendung von Pyrazolon-Derivaten als Lösevermittler, so z. B. in einer Patentanmeldung von WOELM¹⁶ und in den Patenten des Chemiewerkes Homburg¹⁷, das in seinem Chinfortan (Einführungsarbeiten von KEMKES¹⁸ und BLANKKE¹⁹) Sulfanilamid mit Phenyl dimethylpyrazolon und Chinin-Salzen, wie Chinin-Glutaminat, löst. Als Doppelverbindung des Sulfanilamids hat diejenige mit Hexamethylentetramin Interesse gewonnen, da beide Komponenten Blasendesinfektionsmittel darstellen und sich in ihrer Wirkung gegenseitig unterstützen. Die Doppelverbindung ist unter dem Namen Septurit (Einführungsarbeit²⁰) von der Sanabo, Wien²¹, in den Handel gebracht worden.

Die nunmehr zu besprechenden Derivate des Sulfanilamids werden nach dem Vorschlag von CROSSLEY, NORTHEY und HULTQUIST²², sofern sie in den Sulfonamidgruppen verändert sind, als N¹-Substitutionsprodukte, und sofern sie in der aromatischen Aminogruppe verändert sind, als N⁴-Substitutionsprodukte bezeichnet. Zunächst sollen die letztgenannten abgehandelt werden, da sie in dem früheren Entwicklungsstadium der Sulfonamid-Therapie die größere Rolle spielten. Neben der Formaldehydbisulfite- und Formaldehydsulfoxylat-Verbindung (I. G.²³) wurde auch die Acetaldehydbisulfiteverbindung geprüft und im entsprechenden österreichischen Patent²⁴ beispielsweise beschrieben. Nach Mitteilung von GREEN und COPLANS²⁵ ist sie in England (als Sulfonamide EOS der I. C. I.) auch klinisch geprüft worden. Bei anderen Versuchen, zu leicht löslichen Sulfonamidverbindungen zu gelangen, wurde Sulfanilamid mit Bernsteinsäure-, Maleinsäure- und Phthalsäureanhydrid zu Halbamidin umgesetzt (Schering²⁶). Die Herabsetzung der Wirkung durch Acetylierung der aromatischen Aminogruppe

bezieht sich nach Tierversuchen von DOMAGK hauptsächlich auf Streptokokken, während die an sich geringe Staphylokokken-Wirkung des Sulfanilamids durch die Acetylierung eher etwas gesteigert wird. Nach einem Patent der I. G.²⁷ beschränkt sich die Herabsetzung der Streptokokkenwirkung bei den N⁴-Acylverbindungen nur auf die niedrigsten Glieder der Reihe, während höhere Derivate mit mindestens 4 C-Atomen in der Acylgruppe, z. B. das Caproyl-Derivat, das Oleyl-Derivat, das Phenylacetyl-Derivat und das Mandelsäurederivat, eine dem Sulfanilamid gegenüber sogar leicht erhöhte Streptokokkenwirkung zeigen. Eine Reihe von höheren Acylverbindungen, z. B. aus Chaulmoograsäure, beschrieben auch ARNOLD, HELMERT, MOBUS, PRIGGE, RAUEN und WAGNER-JAUREGG²⁸. Das ursprüngliche Ziel der Arbeitsrichtung, durch Einführung der hohen Fettsäurereste das Sulfanilamid-Molekül lipoid-löslich zu machen, und auf diese Weise Wirkungen gegen Lepra und Tuberkulose zu erzielen, ist nicht erreicht worden, da in der so erhaltenen Verbindung der Einfluß der Sulfonamidgruppe physikalisch immer noch dominiert. Anstelle höherer Fettsäurereste kann man auch andere Fettsäurereste mit gegebenenfalls substituierten Hydroxyl- oder Aminogruppen verwenden und kommt dann z. B. zur N⁴-Butoxyacetyl- oder Butylaminoacetylverbindung, die beide gut wirksam sind (I. G.²⁹). Die einfachste Verbindung dieser Reihe, die als Alkoxyameisensäurederivat aufgefaßt werden kann, die Carbäthoxyverbindung, ist im Gegensatz zu den bisher genannten Präparaten geschmacklos und ist bei Anginen unter dem Namen Angonal mit Erfolg geprüft worden (I. G.³⁰). N⁴-Alkylierung hat sich dystherapeutisch ausgewirkt. Schon das 4-Monomethylaminobenzolsulfonamid hat sich dem Prontalbin gegenüber als geringer wirksam gezeigt, noch mehr die höheren Alkylverbindungen. Ganz unwirksam ist das 4-Dimethylaminobenzolsulfonamid. Wirksame Sulfanilamid-derivate mit tertiärer N⁴-Aminogruppe sind nicht bekannt. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß diese Verbindungen im Bakterienkörper nicht in Polypeptidketten eingebaut werden können (MIETZSCH³¹). Im Gegensatz dazu zeigen die Schiffschen Basen des Sulfanilamids nach Beobachtungen von DOMAGK eine gegenüber dem Stammkörper leicht erhöhte Wirksamkeit, besonders gegen Pneumokokken. Als Schiffsche Basen wurden früher auch die Umsetzungsprodukte von Aldosen mit aromatischen Aminen aufgefaßt. Neuerdings neigt man unter dem Einfluß der Veröffentlichungen von KUHN und Mitarbeitern dazu, sie als N-Glycoside zu formulieren. Das Glucosid des Sulfanilamids wurde in Elberfeld 1936 hergestellt und tierexperimentell untersucht. Es war weniger wirksam, aber besser verträglich als Sulfanilamid. Schering hat das gleiche Produkt zum Patent³² angemeldet und unter dem Namen Prontoglukal in die klinische Prüfung³³ gegeben. KUHN und BIRKOFER³⁴ haben das Glucosid, Mannosid und Arabinosid hergestellt.

Ein gut lösliches Präparat kann man nach Arbeiten der I. G.³⁵ durch Überführung des Sulfanilamids in seine Sulfaminsäure erhalten. Dasselbe ist bei der streptokokkeninfizierten Maus unwirksam, beim streptokokkeninfizierten Kaninchen dagegen wirksam. Hier nach dürfte man auch eine Wirksamkeit bei höheren Pflanzenfressern erwarten. Der Stoff wurde deshalb unter dem Namen Astrosol in der Veterinärmedizin geprüft und hat sich nach Versuchen von GÖTZE³⁶ bei Pferden und Kühen gegen septische Infektionen verschiedener Art gut bewährt.

Eine weitere Kernsubstitution des Sulfanilamids hat sich bekanntlich als ungünstig erwiesen. Nach eigenen Versuchen hat sich lediglich das 4-Amino-2-methylbenzolsulfonamid etwas streptokokkenwirksam gezeigt. Das 2-Methyl-4-amino-5-methoxybenzolsulfonamid (I. G.³⁷) besitzt nach Versuchen von KIKUTH eine starke Askaridenwirkung. Der ringförmige Einbau eines Stickstoffatoms, der zum 2-Aminopyridin-5-sulfonamid führt, ist neben May und Baker³⁸, Cilag³⁹, Kuhlmann⁴⁰, NAEGELI, KUNDIG und BRANDENBURGER⁴¹ auch von der deutschen Firma Preuß & Temmler⁴² vorgenommen worden. Die von BINZ und RÄTH in der Arsenreihe gemachten guten Erfahrungen wiederholen sich hier nicht. Der Einbau des Sulfanilamids in die Acridin-Molekel führte die I. G.⁴³ bereits 1934 zu Verbindungen, die die Wirkungsprinzipien des Atebrins und Sulfanilamids in sich vereinigen. Das so erhaltene 2-Methyl-7-sulfondimethylamid-9- γ -diäthylamino- β -oxy- α -propyl-aminoacridin-hydrochlorid hat insofern eine historische Bedeutung als es die erste Sulfonamidverbindung war, welche sich im Tierversuch von DOMAGK als gut wirksam gegen Staphylokokken und Gonokokken zeigte und unter dem Namen Domigon⁴⁴ im Frühjahr 1935 im klinischen Stichversuch als perorales Gonorrhöemittel und Staphylokokkenmittel geprüft wurde.

Der vollständige Ersatz der N⁴-Aminogruppe durch andere Substituenten vernichtet im allgemeinen die chemotherapeutische Wirkung gegen Bakterien. Nach eigenen Versuchen ist freies Hydroxyl, Methoxyl, Äthoxyl, Methyl, Äthyl, Chlor, Brom und Jod in 4-Stellung unwirksam. Nur die Azogruppe, Nitrogruppe und Hydroxylaminogruppe verhalten sich ähnlich wirksam wie die Aminogruppe. Die Einführung der Stibinsäuregruppe in die p-Stellung des Benzolsulfonamids führt zu sehr ungiftigen Verbindungen, deren chemotherapeutische Wirkungen in Richtung der Antimon-Indikationen liegen (SCHMIDT bei I. G.⁴⁵). Die 4-Arsinsäure war bereits länger durch die Veröffentlichung von GOUGH und KING⁴⁶ bekannt.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die zahlreichen in der N⁴-Aminogruppe substituierten Verbindungen nicht wesentlich die Wirkung des freien Sulfanilamids übertreffen und insbesondere ihre Wirkung nicht durchschlagend auf andere vom Sulfanilamid nicht erfaßte bakterielle Infektionen ausdehnen. Die als wirksam

erkannten Verbindungen lassen sich theoretisch durch Hydrolyse, Dehydrierung oder Reduktion in freies Sulfanilamid verwandeln, so daß schließlich der Einbau des Sulfonamids in den Bakterienkörper mit Hilfe der freien N^4 -Aminogruppe vor sich gehen kann. Wirkungsunterschiede im einzelnen lassen sich durch die verschiedenartigen Verteilungs- und Speicherungserscheinungen des unzeretzten Sulfanilamid-Derivates erklären, die das freie Sulfanilamid hydrolytisch oder reduktiv an Orten entstehen lassen, an die es, als freies Sulfanilamid gegeben, nicht in genügender Menge gelangt wäre.

Unter den N^1 -Substitutionsprodukten zeigen die N^1 -Alkylderivate eine Herabsetzung der chemotherapeutischen Wirkung. Bei der Monomethyl-Verbindung ist diese noch gering, dagegen stärker bei der Dimethyl-, Monoäthyl- und Diäthyl-Verbindung. Ganz unwirksam sind noch höhere Alkylverbindungen, wie z. B. die Dipropyl- und Monobutyl-Verbindung. Durch die N^1 -Alkylierung wird die Löslichkeit der Sulfonamide in organischen Lösungsmitteln wie Benzol und Alkohol stark erhöht. Die N^1 -Glucosamin- und Chondrosamin-Verbindungen wurden von den Nordmarkwerken⁴⁷ dargestellt. Die N^1 -Sulfoalkyl-Verbindungen, in denen die N^4 -Aminogruppe entweder unsubstituiert oder durch Acetyl oder durch eine weitere Sulfoalkylgruppe substituiert ist, wurden von der Firma Knoll⁴⁸ patentiert. Sie sind sehr wasserlöslich und gut wirksam. Unter den N^1 -Arylverbindungen ist zunächst das Sulfanilsäure-*p*-phenetidid der Firma Wülfing⁴⁹ zu nennen, das bei Streptokokken und Pneumokokken etwa das Gleiche leistet, wie unsubstituiertes Sulfanilamid. Einen gewissen Fortschritt bedeutet dagegen die Einführung der Nitro-, Amino- oder Alkylamino-Gruppe in die *p*-Stellung des Anilidrestes. Das Sulfanilsäure-*o,p*-dinitroanilid (Kl. 1404) war die erste Verbindung, die in Elberfeld eine gute Wirkung gegen Gasbrandinfektionen erkennen ließ (DOMAGK⁵⁰). Das *p*-Aminoanilid war bereits in alten I. G.-Patenten⁵¹ als Diazotierungskomponente für Kautschuk- und Lederfarbstoffe beschrieben. An ihm konnten wir erstmals die später an anderen Sulfonamiden wiederholte Beobachtung machen, daß Sulfonamidverbindungen, die in N^1 aromatisch oder heterocyclisch substituiert sind, in zwei polymorphen, im Schmelzpunkt verschiedenen Formen auftreten, vielleicht auf

$$\begin{array}{ccc} & \text{O} & \text{O} \\ & | & | \\ \text{Grund eines Gleichgewichts} & \text{—S—} & \text{NHR und —S=NR.} \\ & \text{O} & \text{OH} \end{array}$$

Gegenüber den vorgenannten Aryl-Verbindungen bedeuten die Verbindungen der Disseptalreihe: Uliron ($\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), Neo-Uliron (SO_2NHCH_3) und Uliron C (SO_2NH_2) einen wesentlichen Fortschritt. Diese zuerst bei der I. G.⁵² hergestellten Präparate ermöglichen die Bekämpfung der frischen wie der chronischen männlichen und weiblichen Gonorrhoe (Einführungsarbeit von DOMAGK⁵³) durch alleinige

perorale Darreichung (vgl. GRUTZ⁵⁴, FELKE⁵⁵, FISCHER⁵⁶ und SCHREUS⁵⁷). Das Uliron ist, besonders durch Schaffung eines geeigneten Dosierungsschemas der Wegbereiter für spätere Sulfonamide geworden. Durch deutsche Kliniker, besonders FELKE, wurde die „Sulfonamidstoßtherapie“ ausgearbeitet, nach der hohe Dosen auf kurze Zeit gegeben und zwischen den einzelnen Stößen hinreichende Pausen eingeschaltet wurden, so daß die Nebenwirkungen vermieden werden. Diese Stoßtherapie ist dann auf alle folgenden Sulfonamide übertragen worden. Beim Neo-Uliron ging die Zahl der im ersten Stoß geheilten Fälle prozentual dem Uliron gegenüber wesentlich in die Höhe. Das Uliron C ist in noch geringeren Dosen wirksam als das Neo-Uliron, führt aber öfters zu Cyanosen. Die dem Uliron nahestehende 4-(4'-Aminobenzolsulfonamido)-benzolsulfosäure (I.G.⁵⁸) sollte nach DOCHEZ und SLANETZ⁵⁹ bei einer Virus-Infektion, der Hundestaupe, wirksam sein. Bei der eigenen Nachprüfung konnte dies nicht überzeugend bestätigt werden. Bestenfalls kann man von einer Einwirkung auf die die Virus-Infektion begleitenden, secundären, bakteriellen Infektionen sprechen. Dagegen konnte KIKUTH an ähnlichen Sulfogruppen-freien, von der I.G.⁶⁰ hergestellten Verbindungen, insbesondere an dem symmetrisch durch zwei *p*-Nitrobenzolsulfo-Reste substituierten *p*-Phenylendiamin, gute Wirkungen bei Spirillen-Infektionen feststellen. Eine praktische Verwendung derartiger Verbindungen hat noch nicht stattgefunden, da eine wichtigere entsprechende Infektion beim Menschen nicht bekannt ist. Eine andere interessante Beobachtung machte KIKUTH an den von BEHNISCH bei der I.G.⁶¹ hergestellten Sulfanilsäureaniliden, die in 3- und 5-Stellung des Anilidrestes gleichzeitig Halogen-(Chlor-, Brom-, Jod-) oder Halogenalkyl-(Trifluormethyl-)gruppen tragen. Diese Verbindungen z. B. das als Bemural bezeichnete Sulfanilsäure-3,5-dibromanilid waren sowohl im Roehl'schen Vogelmalariaversuch als auch im Malariaphylaxeversuch etwa in der Größenordnung des Chinins wirksam, haben sich aber in einem klinischen Stichversuch am Menschen dem Chinin unterlegen gezeigt. Ferner ist noch das Sulfanilsäure-*p*-acetoanilid (aus *p*-Aminoacetophenon) zu erwähnen, das von der Firma Merck, Darmstadt⁶², unter dem Namen Ilvin kurze Zeit geprüft, aber wieder fallen gelassen wurde.

Die neuere Entwicklung auf dem Sulfonamidgebiete ging hauptsächlich in vier Richtungen vor sich:

Einmal wurden in die Sulfonamidgruppe Acylreste oder die ihnen konstitutionell nahestehenden Carbonsäureamid-, Carbonsäurethioamid- und Amidin-Reste eingeführt. Zum zweiten wurde die Sulfonamidgruppe durch heterocyclische Reste substituiert. Drittens wurde anstelle des Sulfonamids das bereits 1937 durch englische und französische Forscher als wirksam erkannte 4,4'-Diaminodiphenylsulfon zur Herstellung neuer Verbindungen verwendet und schließlich wur-

den viertens anstelle der Sulfonamide mit aromatisch gebundener Aminogruppe nunmehr auch Sulfonamide mit aliphatisch gebundener Aminogruppe untersucht. In die jüngste Zeit gehören die aus Sulfonamiden der verschiedenen Klassen hergestellten Kombinationspräparate.

Die Reihe der N^1 -acylierten Sulfonamide wurde begonnen mit dem zuerst von DOHRN und DIETRICH⁶³ hergestellten N^1 -Acetylsulfanilamid, das am besten durch Verseifung des N^1 -Acetyl- N^4 -carbäthoxysulfanilamids erhalten werden kann. Diese von der Firma Schering⁶⁴ als Albucid herausgebrachte Verbindung besitzt eine sehr gute Gonokokken-Wirkung und ist dabei sehr ungiftig. Ferner ist durch die Acetylgruppe das Sulfonamid-Wasserstoffatom so stark sauer geworden, daß sich die Verbindung in Natriumbicarbonat und aliphatischen Aminen fast neutral auflöst. Die so erhältliche, konzentrierte Albucid-Natrium-Lösung⁶⁵ ist für die Injektionsbehandlung der Gonorrhoe, der Blaseninfektionen, der Meningitis und des Trachoms erfolgreich verwendet worden. Das ebenfalls von der Firma Schering näher geprüfte N^1 -Isovaleroyl- und N^1 -Caproysulfanilamid erwies sich besonders gegenüber Pneumokokken wirksamer, aber auch giftiger als die Acetylverbindung.

Der konstitutionell nahestehende Sulfaharnstoff ist von der Firma Heyden⁶⁶ hergestellt worden. Er wurde von Heyden unter der Bezeichnung 7617 K klinisch geprüft und unter dem Namen Euvernil in den Handel gebracht. Seine Alkalisalze sind neutral löslich. Er wird sehr rasch durch den Harn ausgeschieden, so daß für eine erfolgreiche Behandlung eine zweistündlich wiederholte, perorale Darreichung notwendig ist. Er hat sich als Blasesinfizienz sehr gut bewährt. Die von Geigy⁶⁷ sowie MIGLIARDI und TAPPI⁶⁸ angegebenen Schmelzpunkte von über 300° C entsprechen nicht dem reinen 4-Aminobenzolsulfonharnstoff, der bei 149—154°, nach anderen Angaben bei 155—158° schmilzt. Der Sulfathioharnstoff, der zuerst von der Chinoïn⁶⁹ aus Methoxymethyl-isothioharnstoffäther und anschließende Verseifung mit Salzsäure, dann von Rhône-Poulenc aus Methylisothioharnstoffäther und nachfolgende Verseifung mit alkoholischer Sulfhydratlösung erhalten wurde, wurde von der I. G.⁷⁰ durch Umsetzung von Acylaminobenzolsulfocycluriden mit Cyanamidsalzen und Behandeln der entstandenen Acylaminobenzolsulfocyanamide mit Thioessigsäure im fertig gebildeten oder naszierenden Zustand hergestellt. Der von MIGLIARDI und TAPPI⁷¹ angegebene Schmelzpunkt von 285° ist für diese Verbindung nicht zutreffend. Die reine Verbindung schmilzt bei 185—187°. Der Sulfathioharnstoff ist in Deutschland als Badional (Bayer) im Handel. Die Ampullen enthalten 50% Sulfathioharnstoff, in Wasser mit der hinreichenden Menge Diäthanolamin zur neutralen Lösung gelöst. Die von MEYER⁷² beobachtete gute Wirkung gegen Tuberkelbakterien *in vitro* wird nach Versuchen von DOMAGK⁷³ durch das Sulfathia-

zol noch übertroffen. In der Klinik hat sich der Sulfathioharnstoff besonders bei der Injektionsbehandlung der Pneumonie bewährt. Von HEINRICHS⁷⁴ wird er bei Ulcus cruris empfohlen.

Das Sulfaguanidin ist in Deutschland als Resulfon (Nordmark) im Handel. Die gute Wirkung bei Darminfektionen, die dem Sulfaguanidin zuerkannt wird, läßt sich nach klinischen Versuchen auch durch Sulfathiazol und Sulfapyrimidin⁷⁵ erzielen.

Unter den N¹-heterocyclisch substituierten Sulfonamiden haben sich im allgemeinen nur solche bedeutungsvoll gezeigt, deren Heterocyclus aus einem einzigen Ring, wie Pyridin, Thiazol, Pyrimidin, Thiodiazol, Pyrazin usw., gebildet ist. Verbindungen, in denen z. B. Heterocyclen mit zusätzlichem Benzolkern, wie Chinolin, Benzthiazol, Chinazolin usw., enthalten sind, haben sich weniger wertvoll gezeigt. Der Schluß liegt nahe, daß ein gewisses Molekulargewicht für eine optimale Wirkung nicht überschritten werden darf. Darauf deutet auch die Tatsache, daß unter den Heterocyclen (mit Ausnahme der Thiodiazole) meist diejenigen die besten sind, die außer der für die Sulfonamidbildung notwendigen Aminogruppe keine weiteren Substituenten enthalten. Sonst wird die Ausscheidung leicht verlangsamt; es kommt zu neuritischen Störungen und zu vermehrtem Auskristallisieren der Acetylverbindungen im Nieren- und Blasensystem. SCHREUS hat darauf hingewiesen, daß sich unter den wertvollsten, heterocyclischen Ringsystemen gerade diejenigen befinden, die in pflanzlichen und tierischen Wuchsstoffen enthalten sind (Nicotinsäureamid, Vitamin B₁, Uracil, Thymin, Cytosin, Folsäure). Die erste Sulfanilamid-Verbindung, die sich von einem heterocyclischen Amin ableitet, ist das im Protosil-Patent als Zwischenprodukt beschriebene Sulfanilsäurepiperidid. In den Jahren 1936-1937 wurden dann in Elberfeld eine Reihe heterocyclischer Amine, z. B. das 6-Methoxy-8-aminochinolin, 6-Aminochinolin, 4-Aminoantipyrin, 2- bzw. 3-Aminocarbazol, 3,6-Diaminocarbazol und 3,6-Diaminoacridin in ihre Sulfanilamid-Derivate übergeführt; die beiden letztgenannten Verbindungen sind in einem I. G.-Patent⁷⁶ vom August 1937 beschrieben. Die umfassende Bearbeitung der heterocyclischen Sulfonamide kam aber erst durch die grundlegende Arbeit von WHITBY⁷⁷ über das von PHILIPPS und EVANS⁷⁸ synthetisierte Sulfapyridin in Gang. Sulfapyridin wurde in Deutschland während des Krieges als Sulfapyridin-Bayer, Sulfapyridin-Homburg und Eubasinum (Nordmarkwerke) hergestellt. Eine Mischung von Sulfapyridin, Harnstoff und einem Harnstoff-Formaldehyd-Kondensationsprodukt wurde als Wundstrepupuder vom Chemiewerk Homburg als Sufortan-Puder bezeichnet. Das Ca-Salz des Sulfapyridins wurde von der Promonta als Orsulon in den Handel gebracht. Lösungen aus Sulfapyridin, Sulfanilamid, Chinin-Salzen und Pyrazolonen sind dem Chemiewerk Homburg⁷⁹ geschützt. Die Herstellung des Sulfapyridins geschieht

nach einem Patent der Nordmark-Werke⁸⁰ am besten durch Umsetzung des wasserfreien 4-Acetylamino-benzolsulfochlorids mit 2-Aminopyridin in Aceton-Benzol in Gegenwart von Trimethylamin als säureentziehendem Mittel. Unter den Derivaten des Sulfapyridins hat neben den oben genannten Azoverbindungen⁸ das Sulfanilsäure-2-amino-5-jodpyridid in Elberfeld bei einem Virus-Test von KIKUTH zeitweise Interesse gefunden. Die Herstellung des Sulfathiazols wurde besonders nach dem Bekanntwerden des Sulfapyridins an zahlreichen Stellen der Welt in Angriff genommen; in Deutschland z. B. von der I. G.⁸¹. Es wird in Deutschland als Cibazol der Ciba und als Eleudron (Bayer) in den Handel gebracht. Neben der guten Wirksamkeit gegen Gonokokken, Pneumokokken und Staphylokokken wurde von DOMAGK⁷³ auf seine Einwirkung auf Tuberkelbakterien aufmerksam gemacht. Bei Ruhr liegen sehr günstige klinische Ergebnisse vor. Die beiden schmelzpunktsverschiedenen Formen des Sulfathiazols verhalten sich pharmakologisch gleichwertig (HECHT⁸²).

Die durch Einführung eines weiteren Ringstickstoff-Atoms in den Pyridin- und Thiazolkern entstehenden Sulfapyrimidine und Sulfathiodiazole sowie weitere heterocyclisch substituierte Sulfonamide sind in Deutschland zuerst in den Patenten der Deutschen Hydrierwerke A.G.⁸³ und der Schering A.G.⁸⁴ beschrieben worden, die aus dem Mai bzw. November 1939 stammen. Auch das von ROBLIN, WILLIAMS, WINNEK und ENGLISH⁸⁵ in der amerikanischen Literatur beschriebene Sulfapyrimidin ist in diesen Patenten enthalten. Die Herstellung der Verbindungen geschieht nach diesen Patenten durch Umsetzung der Acylaminobenzolsulfochloride mit heterocyclischen Aminen; die nachträgliche Bildung des heterocyclischen Ringes durch Verwendung geeigneter, bereits sulfonamidhaltiger Ausgangsmaterialien wurde der Firma Schering in einem anderen Patent⁸⁶ geschützt. Nach einem von der I. G.⁸⁷ angemeldeten Verfahren werden in 4-Stellung substituierte Benzolschwefelamide, die sich von heterocyclischen Aminen ableiten, zu heterocyclischen Sulfonamiden oxydiert. Man kann auf diese Weise die Entwässerung der Sulfochloride und die Anwendung des sehr knappen Pyridins als Kondensationsmittel umgehen. Im Handel befinden sich in Deutschland das 2-Sulfanilamido-pyrimidin unter dem Namen Pyrimal (Schering) und Debenal (Bayer) sowie das 2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidin als Methyl-Debenal oder Debenal M (Bayer). Zwei weitere Verbindungen, das 4-Sulfanilamido-2-äthyl-6-methylpyrimidin und das 4-Sulfanilamido-2-propyl-6-methylpyrimidin aus dem Laboratorium der Nordmarkwerke sind in einer Arbeit von LOOP⁸⁸ erwähnt. Bezüglich der chemotherapeutischen Wirkung sind die Feststellungen KIKUTHs⁸⁹ interessant, wonach die Sulfapyrimidine bei zwei experimentellen Virusinfektionen, dem Lymphogranuloma inguinale und einer Virus-Bronchopneumonie der

Mäuse, sehr spezifisch und ungleich stärker als andere heterocyclisch substituierte Sulfonamide wirken. Am günstigsten verhalten sich hierbei das 2-Sulfanilamido-pyrimidin und das 2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidin, bei denen Wirkungen mit Dosen bis zu 1.10^{-5} g pro 20 g Maus erzielt werden können. Das 2-Sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidin ist wesentlich geringer wirksam, ebenso das 4-Sulfanilamido-2,6-dimethylpyrimidin. In ähnlicher Weise wie die freien Sulfapyrimidine wirken auch die daraus mit 2-Acetyl-amino-8-oxynaphthalin-3,6-disulfosäure und 2-Amino-5-oxynaphthalin-7-sulfosäure hergestellten Azoverbindungen. Die Gewinnung des als Zwischenprodukt dienenden 2-Aminopyrimidins und 2-Amino-4-methylpyrimidins war bisher ziemlich umständlich, da man durch Ringschluß zuerst zu Pyrimidinen mit zusätzlicher Oxygruppe gelangte. Diese Oxygruppe mußte nachträglich durch Chlorierung und Reduktion entfernt werden. Eine Lösung des Problems, durch Ringschluß sofort zu den hydroxyfreien Verbindungen zu kommen, war für das 2-Amino-4-methylpyrimidin bereits durch die Arbeit von BENARY⁹⁰ gegeben. Die Verwendung zahlreicher anderer Ausgangsmaterialien, die auch die Herstellung des 2-Aminopyrimidins selbst gestatten, ist in einem Patent von Schering⁹¹ beschrieben. Danach werden β -Alkoxyacroleinacetale, β -Chloracroleinacetale, β , β -Dichlorpropionacetale, β -Chlorvinylmethylketon, β -Alkoxyvinylmethylketone, 1,3,3-Trichlor- Δ 1,2-propylen, 1,2,3,3-Tetrachlor- Δ 1,2-propylen, 1,3,3-Trichlorpropylmethyläther und 1,1,3,3-Tetrachlorpropan benutzt. Nach zwei Patentanmeldungen der I. G.⁹² wird der bei der Butadiensynthese aus Acetylen und Formaldehyd als Nebenprodukt entstehende Propargylalkohol zu Propargylaldehyd oxydiert (DEICHSEL) und mit Guanidin direkt zum 2-Aminopyrimidin umgesetzt (BEHNISCH, MIETZSCH).

Die Aufmerksamkeit auf die Sulfathiodiazole wurde in Deutschland besonders durch die Veröffentlichungen von VON-KENNEL, KIMMIG und KORTH^{93, 94} (in Zusammenarbeit mit der Firma Schering) gelenkt. Sie machten die interessante Beobachtung, daß der einfachste Vertreter der Reihe als Gonorrhoe-Mittel versagt und erst die in 5-Stellung des Thiodiazolrings alkylierten Verbindungen wirksam sind. Diese lassen sich durch Synthese aus Thiosemicarbazid und Säurechloriden in großer Zahl herstellen. Das 5-Äthylderivat, das von Schering als Globucid in den Handel gebracht wurde, hat sich besonders bei der Behandlung der Gonorrhoe und der Pneumonie bewährt. Es ist sehr gut verträglich und wird im menschlichen Körper wenig acetyliert. Die wäßrigen Lösungen der Alkali- bzw. Aminalsalze reagieren im Gegensatz zu Sulfapyrimidin neutral und sind gut spritzbar. Der 5-Isopropylverbindung rühmt SCHREUS⁹⁵ gute Wirkung bei Anaerobier-Infektionen nach. Die 5-Phenyläthenyl-Verbindung (aus Zimtsäure), die 5-Cyclopentenylundecyl- bzw. 5-Cyclopentenylnonyl-Verbindung (aus Chaul-

moogra- bzw. Hydnocarpus-Säure) wurden von ARNOLD⁹⁶ hergestellt. Auf die Sulfapyrimidine und Sulfathiodiazole wurden auch die vom Sulfanilamid her bekannten Abwandlungen in der N⁴-Aminogruppe (Dicarbonsäurehalbamide, Formaldehydbisulfit-Verbindungen sowie Acetaldehydbisulfit-, Zimtaldehydbisulfit-Verbindungen, Sulfaminsäureabkömmlinge usw.) zur Anwendung gebracht. Eine große Anzahl anderer heterocyclisch substituierter Sulfonamide sind in 3 Patenten der Deutschen Hydrierwerke^{97, 98, 99} geschützt. Das erste⁹⁷ betrifft Sulfonamide, die heterocyclische Fünfferringe mit zwei o- oder p-ständigen Stickstoffatomen und außerdem gegebenenfalls Sauerstoff enthalten. Das hierzu mitgehörige, bereits oben erwähnte Kondensationsprodukt aus 4-Aminoantipyrin wurde in Deutschland außerdem von der Firma Wülfig¹⁰⁰ zum Patent angemeldet. Es hat bisher keine praktische Verwendung gefunden. Das Kondensationsprodukt aus 2-Amino-5-methyl-1,3,4-triazol hat in den Versuchen von VONKENNEL und KIMMIG⁹⁴ bei Gonorrhoe versagt. Die zweite der oben genannten Anmeldungen⁹⁸ der Deutschen Hydrierwerke betrifft Sulfonamide mit heterocyclischen Sechser-Ringen, die zwei o- oder p-ständige Ringstickstoffatome und außerdem gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff- oder Schwefelatom enthalten. Es handelt sich also beispielsweise um Pyrazin-, Pyridazin-, Triazin- und Thiodiazin-Derivate. Das dritte⁹⁹ Patent bezieht sich auf Sulfonamide mit heterocyclischen Sechser-Ringen mit mindestens zwei ringgebundenen Stickstoffatomen, die einen aromatischen, heterocyclischen oder aromatisch-heterocyclischen Ring anelliert enthalten, also Chinazolin-, Phthalazin-, Chinoxalin- und Purin-Derivate.

Neben den N¹-acylierten und N¹-heterocyclisch substituierten Sulfonamiden sind die Derivate des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons in der Berichtszeit weiter bearbeitet worden. Nach Untersuchungen von DOMAGK hängt die Wirkung des 4,4'-Diacetylamino-diphenylsulfons (Rodilone der Firma Rhône-Poulenc) sehr von der Art der Darreichung ab. Das Präparat ist injiziert besser verträglich und stärker wirksam als peroral gegeben, nur ist es infolge seiner Schwerlöslichkeit für Injektionszwecke wenig geeignet. In Elberfeld wurden daher die Bemühungen hauptsächlich darauf gerichtet, leicht lösliche, hochwirksame Injektionspräparate der Diphenylsulfonreihe herzustellen, während andere Untersucher weiter nach peroral verwendbaren, schwerer löslichen Präparaten gesucht haben. Das 4-Nitro-4'-aminodiphenylsulfon und das 4-Acetylamino-4'-aminodiphenylsulfon sind in Patentanmeldungen von Schering¹⁰¹ und von der I. G.¹⁰² beschrieben. Diese Verbindungen haben eine gewisse Bedeutung dadurch, daß sie die Herstellung anderer unsymmetrischer Abkömmlinge leicht- oder schwerlöslicher Art des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons ermöglichen. Die Bearbeitung der Abkömmlinge lehnt sich an die bereits beim Sulfanilamid verwendeten Methoden an. Die Alkylierung der Aminogruppen zum 4,4'-Di-(monomethyl-

amino)-diphenylsulfon, 4,4'-Tetramethyldiaminodiphenylsulfon und 4,4'-Hexamethyldiammoniumdiphenylsulfon-chlorid führt zu immer stärker giftigen Verbindungen. Die Umsetzung von 4,4'-Diaminodiphenylsulfon mit Formaldehyd und Alkoholen, die 4,4'-Tetra-(alkoxymethyl)-diaminodiphenylsulfone liefert, wurde der Firma Schering¹⁰³ geschützt. Die doppelseitigen und halbseitigen Schiff'schen Basen werden in einem I. G.-Patent¹⁰⁴ beschrieben. Während das Kondensationsprodukt aus 4,4'-Diaminodiphenylsulfon und zwei Mol Formaldehyd-bisulfit sich als unwirksam erwies und das Kondensationsprodukt aus 4,4'-Diaminodiphenylsulfon und 2 Mol Formaldehyd-sulfoxylat zwar wirksam war, aber durch Oxydation an der Luft leicht verändert wurde, hat sich das Kondensationsprodukt aus 2 Mol Acetaldehydbisulfit (I. G.¹⁰⁵) als oxydationsbeständig und doch gut wirksam gezeigt. Es ist unter der Bezeichnung B 1105 erfolgreich in der Veterinärmedizin bei Streptokokkeninfektionen der Großtiere verwendet worden, worüber SCHERMER¹⁰⁶ berichtet. (Die dort gegebene Deklaration ist irrtümlich.) Die unsymmetrischen, ebenfalls bei der I. G.¹⁰⁷ hergestellten Verbindungen, in denen nur eine Aminogruppe des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons durch den Formaldehydbisulfitrest oder den Zimtaldehydbisulfitrest substituiert ist, sind ebenfalls chemotherapeutisch wertvoll.

Unter den Acylverbindungen des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons mit löslich machenden Gruppen ist zunächst die halbseitig substituierte Verbindung aus 4,4'-Diaminodiphenylsulfon und 1 Mol Bernsteinsäureanhydrid zu erwähnen, die unabhängig voneinander durch FOURNEAU und TREFOUEL¹⁰⁸ sowie ROSE bei der I. C. I.¹⁰⁹ auch von der I. G.¹¹⁰ untersucht und gut wirksam gefunden wurde. Interessant ist auch das 4-Amino-4'- ω -sulfoacetyl-amino-diphenylsulfon, das gleichfalls der I. G.¹¹¹ geschützt ist. Als wertvolle, acylartige Verknüpfung hat sich auch die Harnstoffbrücke bewährt. Durch Einführung wasserlöslich machender Gruppen in den mittels der Harnstoffbrücke verknüpften Rest können beständige und wirksame, leicht lösliche Verbindungen erhalten werden (I. G.¹¹²). So erhält man beispielsweise aus Diphenylsulfon-4,4'-diisocyanat und 2 Mol 2-Naphthylamin-6-sulfosäure oder aus 4-Nitrodiphenylsulfon-4'-isocyanat und 1 Mol 2-Naphthylamin-3,6-disulfosäure (mit anschließender Umwandlung der Nitro- in die Acetylaminogruppe) wertvolle doppelseitige und halbseitige Harnstoff-Abkömmlinge. Bei der weiteren Bearbeitung dieser Derivate wurde immer wieder die Tatsache gefunden, daß halbseitig substituierte 4,4'-Diaminodiphenylsulfone wirksamer, aber auch etwas giftiger als die symmetrischen sind (I. G.¹¹³). Die Firma Schering¹¹⁴ hat ebenfalls verschiedene Harnstoffderivate dargestellt. Das schwer lösliche 4-Amino-4'-ureido-diphenylsulfon wurde von ihr zur peroralen Anwendung als Sulfacid in die klinische Prüfung gegeben. Nach Untersuchungen von VONKENNEL hat es bei Gonorrhoe versagt. Bei Gasbrand-

Infektionen war es wirksam, rief aber Cyanosen hervor. — Die größte praktische Bedeutung in der Diphenylsulfonreihe haben aber die Glycoside, insbesondere das Di-Galaktosid des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons erlangt. Die letztgenannte von BEHNISCH und POHLS in reinem kristallinen Zustande erhaltene Verbindung wurde 1941 von der I. G.¹¹⁵ unter dem Namen Tibatin (Bayer) in den Handel gebracht. Das Galaktosid besitzt gegenüber anderen Glykosiden den Vorzug, besonders leicht in festem Zustand isoliert zu werden und ist daher am besten zu reinigen. Die wäßrigen Lösungen des Tibatins sind nur in hohen Konzentrationen, z. B. 60%, genügend stabil für eine Sterilisierung. Man kann aber auch verdünntere Lösungen, z. B. 40%, durch Zusatz von entsprechenden Mengen Zucker (20%) ebenfalls stabil machen (I. G.¹¹⁶). Das Tibatin ist bei intramuskulärer, intravenöser und sogar intralumbaler Darreichung sehr gut verträglich und in Tagesdosen bis zu 10 g anwendbar. Bei schweren septischen Prozessen, besonders bei Puerperalsepsis und otogener Sepsis, hat es sich der Prontosil-solubile-Behandlung überlegen gezeigt. Es gestattet die Kombination eines parenteral angewendeten Sulfons mit einem peroral gegebenen Sulfonamid. Die Firma Schering¹¹⁷ besitzt sehr frühe Patentanmeldungen, nach denen Glykoside des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons allgemein geschützt werden. In den Beispielen sind Kondensationsprodukte mit Rhamnose, Glukose, Arabinose und Maltose, die noch überschüssigen Zucker enthalten, in öligiger Form beschrieben. Die Einführung des heterocyclischen Prinzips auf dem Diaminodiphenylsulfongebiet geschah durch Herstellung des 4-Aminophenyl-(5'-amino-2'-pyridyl)-sulfons seitens der Firma Schering¹¹⁸. Die gleiche Verbindung ist unabhängig hiervon auch durch NITTI und MATTI¹¹⁹ hergestellt und von diesen Autoren als 1895 F bezeichnet worden. Die Deutschen Hydrierwerke¹²⁰ haben halbseitige und doppelseitige Umsetzungsprodukte von 4,4'-Diaminodiphenylsulfon mit halogen-substituierten Heterocyclen und heterocyclischen Carbonsäurederivaten beschrieben. Schließlich hat die Firma Schering¹²¹ unter Anwendung der Hinsberg'schen Reaktion der Benzolsulfinsäuren auf Chinone und Chinonimide Disulfonverbindungen hergestellt.

Als vierte Arbeitsrichtung sind nunmehr Sulfonamide zu besprechen, bei denen die Aminogruppe nicht unmittelbar, sondern über einen aliphatischen Rest mit dem Benzolkern verbunden ist. Der bekannteste Vertreter dieser Reihe ist das von KLARER¹²² 1938 in Elberfeld synthetisierte 4-Aminomethylbenzolsulfonamid (auch beschrieben von MILLER, SPRAGUE, KISSINGER und MAC BURNEY¹²³), das nach Untersuchungen von DOMAGK lokal hervorragende, peroral geringere Wirkung gegenüber Streptokokken hat und eine den bisherigen Sulfonamiden überlegene Wirkung gegen anaerobe Bakterien, insbesondere gegen Pararanschbrand (Vibrio septique), entfaltet. Im bakterio-statischen Versuch in vitro (ZEISS-

LER¹²⁴) übertrifft es nicht nur bei Gasbranderregern, sondern auch bei Streptokokken die Sulfonamide mit kerngebundener Aminogruppe. Seine dem Penicillin ähnliche Wirksamkeit auch in Gegenwart von Eiter wird von MITCHELL, REES und ROBINSON¹²⁵ bestätigt. Im Gegensatz zu den übrigen Sulfonamiden wird seine Wirksamkeit durch *p*-Aminobenzoesäure nicht aufgehoben (SCHREUS¹²⁶, JENSEN¹²⁷). Es hat als Marfanil (Bayer¹²⁸) besondere Bedeutung bei der in den letzten Jahren aufkommenden lokalen Behandlung infizierter und infektionsgefährdeter Wunden erlangt. Die Verbindungsklasse ist von KLARER nach ähnlichen Gesichtspunkten chemisch abgewandelt worden, wie in der Reihe des Sulfanilamids. Dabei hat sich die freie Aminogruppe als günstig erwiesen. Von N⁴-Alkyldexivaten ist nur noch die Monomethylverbindung ähnlich gut wirksam. Ferner haben die Schiff'schen Basen und die Aldehydbisulfite-Verbindungen (I. G.¹²⁹) Interesse. Die Verlängerung der aliphatischen Kette über ein Kohlenwasserstoffatom hinaus hat keine Vorteile gebracht. Die Einführung heterocyclischer Reste in die Sulfonamidgruppe führt im Gegensatz zu der Sulfanilamidreihe zu unwirksamen Präparaten. Die *para*-Stellung der Substituenten ist auch hier optimal. Die Anwendung des Marfanil-Prinzips auf das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon ergibt ein wirkungsloses 4,4'-Bis-(aminomethyl)-diphenylsulfon (KLARER¹²²). Das Marfanil ist auf Grund der aliphatischen Aminogruppe stärker basisch als Sulfanilamid und bildet neutral lösliche Salze. Je nach der Säurekomponente kann man zu leicht oder schwerlöslichen Salzen gelangen und damit entweder eine schlagartig einsetzende, aber leicht ausschwemmbarere oder eine langsam einsetzende, aber lang anhaltende Wirkung erzielen. Das HCl-Salz (Marfanil) ist sehr leicht löslich, das naphthalin-1,5-disulfosaure Salz (Marfanil B) dagegen schwerlöslich. Sulfonamide mit kerngebundener Aminogruppe, die stark saure Eigenschaften besitzen (Albucid, Euvernil, Badional, Globucid), bilden mit der Marfanilbase wohlkristallisierte, salzartige Verbindungen (I. G.¹³⁰), die eine Wirksamkeit gegen anaerobe und aerobe Keime in sich vereinigen. Die Verbindung aus 4-Aminomethylbenzolsulfonamid und 4-Aminobenzolsulfothioharnstoff ist als Marbadal (Bayer¹³¹) in den Arzneischatz eingeführt.

Die kombinierte Anwendung mehrerer Sulfonamide hat in der jüngsten Zeit eine größere Bedeutung erlangt. Eine gleichzeitige Wirkung gegen Anaerobier und Aerobier wurde zum ersten Male mit dem während des Krieges zur lokalen Wundbehandlung benutzten MP-Puder (9 Teile Prontalbin und 1 Teil Marfanil) erzielt. Zur Verlängerung der Anaerobierwirkung wurde später noch Marfanil B und zur Verstärkung der Staphylokokkenwirkung Eleudron zugesetzt. Die bekannteste Mischung dieser Art ist der MPE-Puder (25% Marfanil, 15% Marfanil B, 30% Prontalbin, 30% Eleudron). Die neueste Puderkombination (MB-Puder) besteht aus 50%

Marbadal, 25% Marfanil und 25% Badional. Nach Untersuchungen von DOMAGK¹³¹ läßt sich über den additiven Effekt hinaus eine Wirkungspotenzierung durch Kombination eines Marfanilderivates mit einem Sulfapyrimidinderivat erreichen. 1 Gewichtsteil der Mischung aus gleichen Mengen beider Präparate erweist sich gegen Streptokokkeninfektionen genau so wirksam wie 1 Gewichtsteil Sulfapyrimidinderivat allein, obwohl die Mischung nur die Hälfte des Sulfapyrimidins enthält. Man kann also 50% des letzteren einsparen und gewinnt zusätzlich die Anaerobierwirkung. Die Mischung aus 50% Methyldebenal und 50% Marbadal wurde als „Dema“ geprüft und als Supronal (Bayer) in den Handel gebracht¹³¹.

Die Ausscheidung der Sulfonamide wird in mehreren Veröffentlichungen von chemischer Seite aus behandelt. Sulfapyrimidin und seine Methyl-Homologen machen anderen Sulfonamiden gegenüber eine Ausnahme insofern, als ihre Acetylverbindungen leichter löslich sind als die freien Aminoverbindungen (KIKUTH¹⁰). Die Wasserlöslichkeit der Acetylverbindungen steigt in alkalischem Medium infolge der sauren Natur der Sulfonamidgruppe an. (Tabellen bei VONKENNEL¹³²). Als Kupplungskomponenten beim Sulfonamidnachweis durch Diazotieren benutzt HECHT¹³³ Athyl- α -naphthylamin, KIMMIG¹³⁴ Thymol. Auf Bildung der Schiffschen Base beruht das Verfahren von KUHNAU¹³⁵. Mit *p*-Dimethylaminozimtaldehyd erhält man nach MIETZSCH¹³⁶ tief violette Färbungen, wenn man das Reagens den alkoholisch-salzsauren Lösungen zusetzt. HACKMANN¹³⁷ hat eine Schnellmethode zum Nachweis der Sulfonamide mit Hilfe von Reagenzpapieren ausgearbeitet. Die quantitative Bestimmung der verschiedenen Sulfonamide und Sulfone durch Bromierung verdanken wir den Arbeiten von WOJAHN¹³⁸. Mit Ausnahme des Marfanils entstehen wohldefinierte Bromierungsprodukte.

Die Aufklärung des Wirkungsmechanismus wurde mit der Beobachtung DOMAGKs¹³⁹ eingeleitet, wonach die im Organismus sulfonamid-behandelter Tiere befindlichen Streptokokken ungleich viel leichter der Phagocytose anheimfallen als andere. Der Ablauf dieses Vorgangs konnte inzwischen durch Mikrofilmaufnahmen in Elberfeld sichtbar gemacht werden. Zu dem von englischen Forschern entdeckten Antagonismus der *p*-Aminobenzoesäure konnten R. KUHN und SCHWARZ¹⁴⁰ durch ihre Studien am Faktor H' der Hefe und an Kulturen von *Streptobacterium plantarum* einen Beitrag leisten. Zusammenfassungen über das Problem „Sulfonamide und *p*-Aminobenzoesäure“ in der deutschen Literatur finden sich bei JENSEN und SMITH¹⁴¹ und bei CASPARIS¹⁴². Durch Verfeinerung der Versuchsanordnung bei *Streptobacterium plantarum*, aber auch bei anderen Bakterien, ist man zu einer Art Wirkungsskala der Sulfonamide gekommen (R. KUHN, MOLLER, WENDT,

BEINERT¹⁴³), (AUHAGEN¹⁴⁴). Maßstab war die Anzahl Molekeln der einzelnen Sulfonamide, deren Wirksamkeit durch eine Molekel *p*-Aminobenzoesäure aufgehoben werden kann. Besonders wirksam haben sich bei dieser Versuchsanordnung Sulfathiazol sowie 4,4'-Diaminodiphenylsulfon und seine Abkömmlinge (Tibatin) gezeigt. Umgekehrt hat sich die *p*-Aminobenzoyl-*l*-glutaminsäure noch wirksamer als *p*-Aminobenzoesäure erwiesen (AUHAGEN¹⁴⁵). Diese Säuren scheinen aber nur ein einzelner Baustein großer Polypeptidketten zu sein, in die sie auf Grund ihrer doppelten Funktion mit Hilfe der Aminogruppe und Carboxylgruppe eingebaut sind (MIETZSCH^{146, 147}). Tritt nun an ihrer Stelle das ähnlich gebaute Aminobenzolsulfonamid ein, so kann wohl über die Aminogruppe noch eine Verknüpfung stattfinden, die Sulfonamidgruppe ist dagegen infolge ihrer Verseifungsfestigkeit nicht imstande, den NH₂-Rest gegen Aminosäuren auszutauschen. Die Polypeptidkette reißt also an dieser Stelle ab und bekommt ganz andere physikalische Eigenschaften, die sich in einer veränderten Beschaffenheit des Bakterienplasmas und der Bakterienmembran auswirken und dort zu Degenerationerscheinungen führen, die das Bakterium der Vernichtung durch die Phagocyten viel leichter aussetzen. Eine solche Erklärung wird auch dadurch nahegelegt, daß Sulfonamide technisch als Gerbstoffe und Weichmacher weitgehend solche physikalische Veränderungen hervorrufen können¹⁴⁶. Ein tieferer Einblick in diese Vorgänge ist vielleicht mit Hilfe des Elektronenmikroskops möglich; die ersten elektronenmikroskopischen Bilder über die Einwirkung von Sulfonamiden auf Staphylokokken liegen bereits vor (LIEBERMEISTER¹⁴⁸).

LITERATURANGABE:

- ¹ DOMAGK, KLARER, MIETZSCH, Dtsch. Ärzteblatt **73**, 190 [1943].
- ² MIETZSCH, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, A, 15 [1938]; KLARER, Chemie **56**, 10 [1943]; MIETZSCH u. KLARER, Med. u. Chemie **4**, 73 [1943].
- ³ DOMAGK-HEGLER: Chemotherapie bakterieller Infektionen, 2. Aufl., Verlag von S. Hirzel, Leipzig, **1942**, S. 1. DOMAGK, Dtsch. med. Wschr. **61**, 250 [1935]; Angew. Chem. **48**, 657 [1935]. Z. physiol. Chem. **274**, 55 [1942]; Dtsch. Ärzteblatt **73**, 118 [1943].
- ⁴ Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfonverbindungen, Beiheft **54** der „Chemie“, Verlag Chemie, Berlin 1945.
- ⁵ DRP. 607537.
- ⁶ DRP. 610320.
- ⁷ DRP. 638701.
- ⁸ DRP. 745365.
- ⁹ Klin. Monatsbl. Augenheilk. **108**, 460 [1942].
- ¹⁰ Med. Welt **17**, 453, 483, [1943].
- ¹¹ Dtsch. Pat.-Anm. W 101390 IVc/12 q.
- ¹² DRP. 590679; Frz. Pat. 731743, 756808, 762447; Engl. Pat. 402920; Amer. Pat. 1953512.
- ¹³ Frz. Pat. 867754; Schw. Pat. 219011.
- ¹⁴ DRP. 683866.
- ¹⁵ DRP. 695034.

- 16 Dtsch. Pat.-Anm. W 105 780 IVa/30h.
- 17 DRP. 676436, Engl. Pat. 502786.
- 18 Med. Welt 12, 1484 [1938].
- 19 Med. Welt 12, 1493 [1938].
- 20 Münch. med. Wschr. 1941, 528.
- 21 Österr. Pat. Anm. A. 4947-37/12e.
- 22 J. Amer. chem. Soc. 60, 2217 [1938].
- 23 DRP. 681684.
- 24 Österr. Pat. 159951, Beispiel 6.
- 25 Chem. and Ind. 59, 793 [1940].
- 26 DRP. 716667.
- 27 DRP. 725537.
- 28 Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 369 [1942].
- 29 Dtsch. Pat. Anm J 54268 IVa/12q; Frz. Pat. 817034; Engl. Pat. 470461.
- 30 DKP. 750740.
- 31 Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 274, 19 [1942].
- 32 Dtsch. Pat. Anm. Sch. 112970 IVc/12 q; Frz. Pat. 842726; Schw. Pat. 210681.
- 33 SPIETHOFF, Dtsch. med. Wschr. 1938, 1101; VONKENNEL, Dtsch. med. Wschr. 1938, 1130.
- 34 Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 621 [1938].
- 35 DRP. 690195.
- 36 Dtsch. tierärztl. Wschr. 1939, 421.
- 37 DRP. 681686.
- 38 Engl. Pat. 516288.
- 39 Schw. Pat. 200480; Amer. Pat. 2170209.
- 40 Franz. Pat. 863975.
- 41 Helv. chim. Acta 21, 1746 [1938].
- 42 DRP. 679280, dtsh. Pat. Anm. C 52341 u. 52342.
- 43 DRP. 646758.
- 44 Med. u. Chem. 4, 80 [1943].
- 45 DRP. 728803.
- 46 J. chem. Soc. [London] 1930, 693.
- 47 Dtsch. Pat. Anm. N 42068 IVc/12 q.
- 48 Franz. Pat. 875316.
- 49 Dtsch. Pat. Anm. W 101389 IVc/12 q.
- 50 Klin. Wschr. 16, 1412 [1937]
- 51 Franz. Pat. 670 014; Engl. Pat. 402 920.
- 52 DRP. 686903.
- 53 Klin. Wschr. 16, 1412 [1937].
- 54 Münch. med. Wschr. 1937, 1201.
- 55 Münch. med. Wschr. 1937, 1867; Klin. Wschr. 17, 13 [1938].
- 56 Fortschr. Therap. 1937, 553.
- 57 Dermatol. Z. 76, 253 [1937].
- 58 DRP. 681685.
- 59 Science 87, 142, [1938].
- 60 DRP. 694946.
- 61 DRP. 734565.
- 62 Franz. Pat. 847244.
- 63 Münchener med. Wschr. 1938, 2017.
- 64 Dtsch. Pat. Anm. Sch 114936 IVc/12 o; Franz. Pat. 868714 u. Zus. 51326 (Übertragung auf Diseptal-Reihe).
- 65 Schw. Pat. 220209.
- 66 DRP. 741533; Franz. Pat. 869935, 869964 u. 877129; Bras. Pat. 26032 u. 26224; Schw. Pat. 220595, 224638 u. 227035.
- 67 Franz. Pat. 868325; Schw. Pat. 215241 u. 224070; Engl. Pat. 538884.
- 68 Arch. Scienze biol. 27, 164 [1941].

- ⁶⁹ Ungar. Pat. Anm. C 5287, 5288; Franz. Pat. 867 318; Schw. Pat. 213 905, 215 400, 216 269; Bras. Pat. 25861.
- ⁷⁰ Dtsch. Pat. Anm. J 73 842 IVc/12 q u. J 75 256 IVc/12 o.
- ⁷¹ Arch. Scienze biol. 27, 164 [1941].
- ⁷² Rev. méd. franc. 9, 394 [1941], ref. Schweiz. med. Wschr. 1942, 22, 603.
- ⁷³ DOMAGK-HEGLER, Chemotherapie bakterieller Infektionen, 3. Aufl., Verlag S. Hirzel, Leipzig, 1944, S. 183.
- ⁷⁴ Dtsch. med. Wschr. 70, 561 [1944].
- ⁷⁵ STICKL u. GÄRTNER, Dtsch. med. Wschr. 68, 509 [1942].
- ⁷⁶ DRP. 694 946.
- ⁷⁷ LANCET 1938, I, 1210.
- ⁷⁸ DRP. 737 796; Engl. Pat. 512 145 u. 521 821.
- ⁷⁹ DRP. 718 797.
- ⁸⁰ Dtsch. Pat. Anm. N 43 312 IVc/12q.
- ⁸¹ Dtsch. Pat. Anm. J 64 251 IVc/12p.
- ⁸² Arch. Pharmaz. 281, 186 [1943].
- ⁸³ Franz. Pat. 876 296; Belg. Pat. 443 562.
- ⁸⁴ Franz. Pat. 873 472; Belg. Pat. 439 871; Bras. Pat. 27 883.
- ⁸⁵ J. Amer. chem. Soc. 62, 2002 [1940].
- ⁸⁶ Franz. Pat. 883 537.
- ⁸⁷ Dtsch. Pat. Anm. J 67 492 IVc/12 q.
- ⁸⁸ Die Pharmazie 1, 64 [1946].
- ⁸⁹ Med. Welt, 17, 453, 483 [1943].
- ⁹⁰ Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 2601 [1930].
- ⁹¹ Franz. Pat. 886 084.
- ⁹² Dtsch. Pat. Anm. J 76 416 IVd/12 o; J 73 052 IVc/12 p.
- ⁹³ Z. Klin. Med. 138, 695 [1940].
- ⁹⁴ Klin. Wschr. 20, 2 [1941].
- ⁹⁵ Klin. Wschr. 21, 14 [1942].
- ⁹⁶ Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 87 [1942].
- ⁹⁷ Franz. Pat. 872 801.
- ⁹⁸ Franz. Pat. 872 800.
- ⁹⁹ Franz. Pat. 872 799.
- ¹⁰⁰ Dtsch. Pat. Anm. W 106 095 IVc/12 p.
- ¹⁰¹ DRP. 740 445.
- ¹⁰² Dtsch. Pat. Anm. J 64 204.
- ¹⁰³ Franz. Pat. 867 689; Schw. Pat. 216 268.
- ¹⁰⁴ DRP. 700 810; Franz. Pat. 845 532.
- ¹⁰⁵ Dtsch. Pat. Anm. J 70 198 IVc/12 q; Schw. Pat. 229 746.
- ¹⁰⁶ Berl. u. Münch. tierärztl. Wschr. 1944, Nr. 13/14, 101.
- ¹⁰⁷ DRP. 708 465.
- ¹⁰⁸ Franz. Pat. 866 619.
- ¹⁰⁹ Engl. Pat. 533 565.
- ¹¹⁰ Franz. Pat. 878 403.
- ¹¹¹ Franz. Pat. 878 403.
- ¹¹² DRP. 732 780.
- ¹¹³ Dtsch. Pat. Anm. J 65 569 IVd/12 o.
- ¹¹⁴ Ungar. Pat. Anm. Sch 5965, 5966.
- ¹¹⁵ DRP. 700 801; Franz. Pat. 845 532.
- ¹¹⁶ DRP. 694 679.
- ¹¹⁷ Belg. Pat. 428 366; Ungar. Pat. 126 647; Franz. Pat. 842 726.
- ¹¹⁸ Schw. Pat. 224 643.
- ¹¹⁹ C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées. 136, 401 [1942].
- ¹²⁰ Franz. Pat. 882 877.
- ¹²¹ DRP. 740 515.
- ¹²² Klin. Wschr. 20, 1250 [1941].
- ¹²³ J. Amer. chem. Soc. 62, 2099 [1940].

- 124 Klin. Wschr. **22**, 441 [1943].
125 Lancet **1944**, **I**, 627.
126 Klin. Wschr. **21**, 671 [1942].
127 Klin. Wschr. **21**, 1042 [1942].
128 DRP. 726386.
129 DRP. 730120.
130 Dtsch. Pat. Anm. J 78081.
131 Dtsch. med. Wschr. **1947**, 6.
132 Dtsch. med. Wschr. **1942**, 954.
133 Dermatol. Wschr. **1938**, 106 u. 261.
134 Arch. Dermatologie Syphilis **176**, 722 [1938].
135 Klin. Wschr. **17**, 116 [1938].
136 Beih. 54 der Chemie, S. 18, Verl. Chemie, Berlin 1945.
137 Dtsch. med. Wschr. **1947**.
138 Arch. Pharmaz. **281**, 129 u. 289 [1943].
139 Angew. Chem. **48**, 657 [1935].
140 Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1617 [1941]; Chemie **55**, 1 [1942].
141 Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. **102**, 261 [1942].
142 Z. Vitaminforsch. **12**, 362 [1942].
143 Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 711 [1942].
144 Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **274**, 48 [1942].
145 Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **277**, 197 [1943].
146 Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **274**, 19 [1942].
147 Beih. 54 der Chemie, S. 19, Verl. Chemie, Berlin 1945.
148 Dtsch. med. Wschr. **70**, 125 [1944].

XIII. SULFONAMIDE DER ARALKYLREIHE ALS CHEMOTHERAPEUTIKA

von
JOSEF KLARER

(Aus dem Wiss.-Chem. Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld)

Die Arbeiten von MIETZSCH und mir, die in Zusammenarbeit mit DOMAGK zum Prontosil führten und damit die Sulfonamidtherapie begründeten, ergaben als wichtiges Merkmal für das Zustandekommen einer Wirkung bei bakteriellen Infektionen die *p*-Stellung einer Sulfonamid- zu einer aromatisch gebundenen stickstoffhaltigen Gruppe. Die Konstitution der zahlreichen in den Arzneischatz eingegangenen Medikamente bestätigt dieses Erkenntnis. Mit der Einführung eines heterocyclischen Ringes in die Sulfonamidgruppe erreichte die Chemotherapie der Sulfonamide einen Höhepunkt. Alle bis dahin gewonnenen Präparate, einschließlich der Verbindungen aus der Sulfonreihe, zeichneten sich durch ihre Wirkung bei Aerobierinfektionen aus, während eine solche gegenüber Anaerobiern oder anaerob wachsenden Keimen nur in ungenügendem Maße vorhanden war. So hatte DOMAGK am 4-Aminobenzolsulfonamid geringe Spuren einer Wirkung bei der Pararanschbrandinfektion der weißen Maus festgestellt, die in etwas gesteigertem Maße beim 4-Aminobenzolsulfon-2'-4'-dinitroanilid, den Uliron-Präparaten, dem Sulfapyridin und dem Sulfathiazol wieder beobachtet werden konnte.

In diesem Stadium der Sulfonamidarbeiten wich ich in der Annahme, daß bei anderen Infektionen andere Gesetzmäßigkeiten gelten können, von den für eine Wirkung als bindend angesehenen Bedingungen ab, löste die Sulfonamid- bzw. Aminogruppe des 4-Aminobenzolsulfonamids aus ihrer Kernbindung und verband sie über einen aliphatischen Rest mit dem Benzolkern. So entstand einerseits vom 4-Nitrobenzylchlorid ausgehend das 4-Aminobenzolmethylsulfonamid. Es zeigte keine der wertvollen Sulfonamideigenschaften. Andererseits wurde aus dem Acetylbenzylamin das 4-Aminomethylsulfonamid erhalten. In ihm ist durch die Verschiebung der Aminogruppe die Wirksamkeit bei Streptokokkeninfektionen am Tier gegenüber dem 4-Aminobenzolsulfonamid zurückgetreten, dafür aber eine sehr gute, besonders gegen Pararanschbrand gerichtete Wirksamkeit bei Anaerobierinfektionen hinzugekommen. Diese Eigenschaft im Verein mit einer im Gegensatz zu den kerngebunde-

nen Aminobenzolsulfonamiden wesentlich erhöhten, durch Eiter nicht gehemmt in vitro-Wirkung gegen Staphylokokken und Streptokokken machte das 4-Aminomethylbenzolsulfonamid zu einem wertvollen Präparat der oralen und lokalen Infektionsbehandlung. Das salzsaure Salz der Verbindung ist unter dem Namen Marfanil bekannt geworden. Es gewährt infolge seiner großen Löslichkeit und der damit verbundenen raschen Resorbierbarkeit eine prompte Wirkung. Dagegen ermöglicht diese Löslichkeit ein leichtes Ausschwemmen des Präparates aus den Wundkanälen. Mit dem naphthalin-1,5-disulfosauren Salz des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids wurde ein Präparat erhalten, das bei gleichem Effekt und ca. nur 1 proz. Löslichkeit bei 37° C eine gute Depotwirkung sichert.

Während diese Arbeiten auf den März 1938 zurückgehen, haben die Amerikaner MILLER, SPRAGUE, KISSINGER und McBURNEY im J. Amer. chem. Soc. 62, 2099 [1940] über ihre Arbeit ähnlicher Abwandlungen des 4-Aminobenzolsulfonamids veröffentlicht. Da die Verbindungen aber nur bei Streptokokkeninfektionen geprüft wurden, haben sie die starke Wirksamkeit bei Anaerobiern nicht beobachten können.

Wie bei den kerngebundenen Aminobenzolsulfonamiden ist auch bei den Aminomethylbenzolsulfonamiden die Wirkung an die Parastellung der Sulfonamid- zur Aminomethylgruppe geknüpft. Die aus den entsprechenden Nitrilen durch katalytische Reduktion gewonnenen Ortho- und Meta-Verbindungen sind praktisch wirkungslos.

Am Molekül des Marfanil wurden bei der Weiterarbeit zunächst folgende Abwandlungen durchgeführt: Substitutionen am Benzolkern, an der Sulfonamid- und aliphatischen Aminogruppe, sowie Verlängerung des aliphatischen Bindeglieds.

Analog der starken Wirkungsverschlechterung durch Kernsubstitutionen am Sulfanilamid trat auch beim Marfanil durch Einführung von Alkyl oder Halogen dieselbe Erscheinung auf. Gänzlich unwirksam ist z. B. das 3-Chlor-4-aminomethylbenzolsulfonamid.

Der Ersatz eines oder beider Wasserstoffatome der Sulfonamidgruppe durch Alkyl, Oxyalkyl oder Aminoalkyl bewirkt mit steigender Kohlenstoffkette ein starkes Absinken der Anaerobierwirkung. So ist diese beim 4-Aminomethylbenzolsulfondodecylamid fast ganz verschwunden, während das 4-Aminomethylbenzolsulfonmethylamid dem Marfanil fast gleichwertig ist. Dieses besitzt auch wie Marfanil eine deutliche Wirkung gegen Diphtheriebakterien, wogegen DOMAGK an der Dodecylverbindung Hemmung bei Tbc. am Meerschweinchen feststellen konnte. Die Darstellung der an der Sulfonamidgruppe mit heterocyclischen Ringen substituierten Verbindungen stieß, wie auch aus fremder Literatur anderen Orts hervorgeht, auf Schwierigkeiten. Diese dürften wohl in der großen Unbeständigkeit des 4-Acetylaminomethylbenzolsulfonsäurechlorids ihre Begründung haben. Demgemäß fällt es bereits schwer, dieses in

dem für die Umsetzung mit schwachen Basen nötigen trockenen Zustand zu erhalten. Die bekannten guten Eigenschaften der heterocyclisch substituierten Aminobenzolsulfonamide erweckten jedoch für gleichartig substituierte Marfanile großes Interesse. Es gelang nach vielen Bemühungen das 4-Aminomethylbenzolsulfon-pyridyl-2'-amid und -thiazolyl-2'-amid zu erhalten. Die Resultate enttäuschten. Keines der beiden Präparate erreichte die Wirkung des Marfanil oder zeigte eine neue Indikation.

Bei der Acylierung des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids treten je nach den Versuchsbedingungen eine oder zwei Acylreste in das Molekül ein. Beim Arbeiten in wäßriger Lösung, unter Zusatz von Natronlauge, konnte z. B. unter vielen anderen mit Laurinsäurechlorid das 4-Laurinoylaminomethylbenzolsulfonamid, in Pyridin das 4-Laurinoylaminomethylbenzolsulfonlaurinoylamid erhalten werden. Die Präparate zeigen gleich der oben erwähnten Dodecylamidverbindung Hemmung bei Tbc.

Da die Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf N-Monoalkyl-N-acetylbenzylamine, besonders bei Gegenwart höherer Alkylreste, kaum trennbare Gemische der Ortho- und Parasulfosäurechloride liefert und bei den N-Dialkylbenzylaminen überhaupt versagt, konnten derartig substituierte Aminomethylbenzolsulfonamide auf die gewohnte Weise nicht hergestellt werden. Der geeignete Weg, um zu diesen Verbindungen zu gelangen, führte über die Halogenmethylbenzolsulfonamide. Das Toluolsulfonamid läßt sich an der Methylgruppe nicht halogenieren. Es zersetzt sich vollkommen bei der Reaktion mit Halogen bei höherer Temperatur. Die Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf Benzylchlorid verursacht unter Braunfärbung Verharzung. Erfolgreich war dagegen die Bromierung des *p*-Toluolsulfonchlorids. Es wurden sowohl das Mono- als auch das Dibrommethylbenzolsulfonsäurechlorid als kristallisierende im Vakuum destillierbare Verbindungen erhalten. In Alkohol gelöst konnten aus diesen mittels Ammoniak oder Aminen die entsprechenden Mono- bzw. Dibrommethylbenzolsulfonamide erhalten werden. Die letzteren lassen sich durch Kochen in Wasser mit Kreide glatt in 4-Sulfonamidobenzaldehyde überführen, die für weitere Umsetzungen Verwendung fanden. Die 4-Monohalogenmethylbenzolsulfonamide bildeten das Ausgangsmaterial für viele den Benzylhalogeniden eigene Reaktionen, wie auch für die Darstellung N-mono- und -disubstituierter Marfanile sowie von quartären Ammoniumbasen, von denen in Analogie zum Zephirol eine erhöhte *in vitro*-Wirkung erwartet wurde. In der großen Reihe der gewonnenen Verbindungen fiel das Monomethylaminomethylbenzolsulfonamid durch eine starke Hemmung gegenüber Diphtherie-, das Dodecylaminomethylbenzolsulfonamid und Dodecylaminomethylbenzolsulfondodecylamid gegenüber Tbc.-Bazillen auf. Die quartären Ammoniumbasen zeigten im Vergleich zu den bestehenden Spitzen-

präparaten dieser Typen keinen Vorteil. Die an der Aminogruppe mit einem heterocyclischen Ring substituierten Verbindungen fielen in ihrer Wirkung gegenüber dem Marfanil stark ab.

Die Verlängerung des die Aminogruppe mit dem Benzolring verbindenden aliphatischen Restes wurde bis zu 3 Kohlenstoffatomen durchgeführt. Das β -Aminoäthyl- und γ -Aminopropylbenzolsulfonamid waren wesentlich geringer wirksam und auch das α -Aminoäthylbenzolsulfonamid konnte nach DOMAGK nicht ganz die Wirkung des Marfanil erreichen.

Neben dem Marfanil zeigten verschiedene daraus erhältliche Schiffische Basen, Glykoside und wasserlösliche, durch Anlagerung von Aldehyden und Bisulfiten usw. entstandene Abkömmlinge gute Wirksamkeit.

Die Verschiebung der Aminogruppe des 4-Aminobenzolsulfonamids in die Seitenkette hat somit wertvolle Präparate hervorgebracht. Es lag nahe, diese Erkenntnisse auch auf die Sulfone, deren wirksamster Vertreter das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon war, zu übertragen. Vom 4,4'-Dimethyldiphenylsulfon ausgehend wurde durch Chlorierung die 4,4'-bis-Chlormethylverbindung und aus dieser mit Phthalimidkalium und anschließender Verseifung das 4,4'-bis-(Aminomethyl)-diphenylsulfon erhalten. Die Verbindung zeigt weder Aerobier- noch Anaerobierwirksamkeit. Dasselbe Resultat erzielte auch das gemischt aromatisch-araliphatische 4-Amino-4'-aminomethyldiphenylsulfon.

In diesem Präparat ist bereits der Versuch, die beiden verschiedenen Wirkungsweisen von kern- und nicht kerngebundenen Aminobenzolsulfonamiden in einem Präparat zu vereinigen, zu erkennen. Die Anregung dazu gaben mir einige klinische Befunde, wonach die sonst prompte Wirkung des parenteral gegebenen Tibatin (Di-Galaktosid des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons) erst auf orale Darreichung von wenigen Marfaniltabletten hin einsetzte. Da das 4-Aminomethylbenzolsulfonamid eine stark basische Verbindung ist, war es zur Salzbildung mit Säurereste enthaltenden Sulfonamiden, wie z. B. dem Prontosil solubile (4'-Sulfonamidphenylazo-2-acetyl-amino-8-naphthol-3,6-disulfosaures Natrium), befähigt. Es gelang, die beiden Natriumatome der Sulfosäuregruppen gegen die Marfanilbase auszutauschen und somit das Marfanilsalz des Prontosil solubile darzustellen. Bei diesem orange-roten Farbstoff war die Aerobier- und Anaerobierwirkung der beiden Komponenten voll erhalten geblieben. Der Versuch der direkten Salzbildung zwischen der Marfanilbase und der Sulfonamidgruppe anderer 4-Aminobenzolsulfonamide mit kerngebundener Aminogruppe konnte nur mit solchen Verbindungen gelingen, die praktisch neutral lösliche Alkalisalze zu bilden vermögen. Diese Eigenschaften besitzen z. B. das Albuclid (4-Aminobenzolsulfonacetylamid) und seine Homologen, das Euvernil (4-Aminobenzolsulfonharnstoff), das Badional (4-Aminobenzolsulfonharnstoff).

stoff) und das Globucid (4-Aminobenzolsulfo-5'-äthyl-2'-thiodiazolylamid). Von den so gewonnenen einheitlichen Salzen erschien besonders das Marbadal, das Salz der Marfanilbase und des Badional, als wertvoll. Außer der zu erwartenden Addition der Einzelwirkungen traten nach tierexperimentellen Untersuchungen DOMAGKs neue Wirkungsspezifitäten auf. Marbadal ist nämlich bei Staphylokokkeninfektionen der Maus in einem Maße wirksam, wie es den Einzelkomponenten abgeht. Aus diesen geschilderten Entwicklungsphasen führte schließlich eine weitere zum Supronal (Dema), einem Gemisch gleicher Teile von 2-(*p*-Aminobenzolsulfonamido)-4-methylpyrimidin (Debenal M) und Marbadal. An dieser Mischung machte DOMAGK die wichtige Feststellung, daß mit der halben Dosis einer Sulfapyrimidinverbindung, kombiniert mit der gleichen Menge Marbadal derselbe Wirkungsgrad erzielt werden kann, wie er sonst nur mit der ganzen Dosis dieser Sulfapyrimidinverbindung erreicht wird, wobei gleichzeitig der Anaerobiereffekt zusätzlich gewonnen wird. Dieser Synergismus zwischen Marbadal und Debenal M besteht ebenfalls zwischen Debenal und Marfanil. Durch diese Kombination von Debenal M und Marbadal wird gleichzeitig die Gefahr von Kristallabscheidungen in den Nierenkanälchen herabgesetzt, wie dies auch für die Sulfonamidmischung Sulfodital beschrieben ist.

Gerade die neuesten Forschungen heben die Bedeutung anaerob wachsender Keime bei vielen Infektionskrankheiten hervor. Die Zusammenstellung der prozentualen Verteilung der bei Puerperalsepsis auftretenden Bakterien durch SCHOTTMÜLLER, wonach die anaeroben Erreger mit etwa 56% beteiligt sind, beleuchtet sehr klar diese neue Erkenntnis und die Bedeutung, die der Schaffung anaerob bzw. gleichzeitig aerob und anaerob wirksamer Präparate zukam:

<i>Staphylococcus aureus</i> und <i>albus</i>	67,5 %
<i>Streptococcus putrificus</i> (anaerobe Str.)	50,66%!
<i>Bacterium coli</i>	25 %
Pseudodiphtherie-Bacillus	17,3 %
<i>Streptococcus anhämoliticus</i>	10,5 %
<i>Streptococcus hämoliticus</i>	4,33%
anaerobe Staphylokokken	2,66%
anaerobe gramnegative Stäbchen	2,33%
<i>Bacillus phlegmonis emphysematosus</i> FRAENKEL	1,85%

Zusammenfassung: In der vorliegenden Arbeit wurde kurz über die Entstehung des Marfanil und über den Einfluß verschiedener Substitutionen und Abwandlungen an diesem berichtet.

XIV. SULFONAMIDE MIT ZUSÄTZLICHER ANTI-MALARIAWIRKUNG

von

ROBERT BEHNISCH

(Aus dem Wiss.-Chem.Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld)

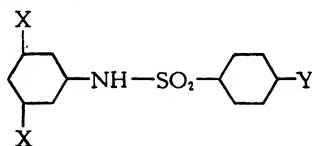
Für die Behandlung der Malaria stehen neben dem Naturprodukt Chinin die synthetischen Chemotherapeutika Plasmochin, Atebrin und Certuna zur Verfügung, die alle dem Verbindungstyp der basisch substituierten Chinolin- oder Acridinabkömmlinge angehören. Von Verbindungen mit gänzlich abweichender Konstitution hat bisher nur das in neuester Zeit aufgefundene Paludrin größeres Interesse gefunden.

Seitdem die Herstellung der bei bakteriellen Infektionen therapeutisch wirksamen Sulfonamide durch KLARER und MIETZSCH geglückt und ihre Einführung in den Arzneischatz durch DOMAGK erfolgt ist, hat es nicht an Versuchen gefehlt, auch in dieser Stoffklasse Verbindungen zu finden, die eine zusätzliche Wirksamkeit bei Protozoen-Erkrankungen aufweisen. So zeigten bereits die ersten Standardpräparate der Sulfonamidreihe^{4b}, Prontosil rubrum, Prontalbin sowie Prontosil solubile, eine deutliche Wirkung bei der Malaria des Menschen, die sich im Fieberabfall und Verschwinden der Parasiten aus dem Blut äußert. Obgleich an dieser Wirksamkeit nicht zu zweifeln ist, ist sie im Vergleich zu Chinin und den synthetischen Malariamitteln stark unterlegen, so daß diese Präparate in der Praxis keine große Bedeutung besitzen.

Die ersten Beobachtungen über die Behandlung der menschlichen Malaria mit Sulfonamiden stammen von DIAZ DE LEON¹, VAN DEN WIELEN² und von HILL und GOODWIN³. Eine kritische Nachprüfung der sich z. T. stark widersprechenden Resultate^{4b} wurde von MENK und MOHR^{4a} durchgeführt, die zu dem Resultat kommen, daß man Prontosil rubrum und solubile für eine verlässliche und rationelle Behandlung der Malaria nicht empfehlen kann. Zu ähnlichen Resultaten führen zahlreiche weitere Untersuchungen über die Wirkung der Präparate Rubiazol⁵, Septazin^{10, 5}, Soluseptazin^{10, 5}, Rodilone⁵, Septoplax⁵, Sulfapyridin⁹, Promin⁶, Sulfanilylsulf-

anilat⁷, Sulfathiazol⁸ und Sulfadiazine^{6, 8}. Bei den einzelnen Vertretern dieser Stoffklasse bestehen zudem Unterschiede in der Wirkung auf die verschiedenen Malariaerreger. So wirkt z. B. Prontalbin etwas besser bei der Malaria tropica (*Plasmodium falciparum*) und weniger gut bei Malaria tertiana (*Plasmodium vivax*), wie überhaupt die Malaria tropica sich allem Anschein nach leichter durch Präparate der Sulfonamidreihe beeinflussen läßt. Auch bei der Affenmalaria (*Plasmodium knowlesi*), die heute vielfach als Testversuch für chemotherapeutische Untersuchungen herangezogen wird, sind einzelne Präparate als wirksam befunden worden. Dagegen haben sie sich bei der Vogel malaria (*Plasmodium relictum*) und der Haemoproteus-Infektion des Reisfinken als vollkommen unwirksam erwiesen.

Eigenen Versuchen lag die Arbeitshypothese zu Grunde, daß man zur Erzielung einer Protozoen-Wirksamkeit Substanzen mit wesentlich größerem Molekulargewicht würde herstellen müssen, als es im 4-Aminobenzolsulfonamid (Mol = 172) vorliegt. Systematische Substitution an beiden Aminogruppen führte zur Darstellung von Sulfanilsäureaniliden, die in 3- und 5-Stellung des Anilidrestes Substituenten tragen. In dieser Stoffklasse wurde erstmalig von KIKUTH Wirksamkeit bei Vogel malaria beobachtet. Durch diesen Befund wurde eine gründliche Durchforschung dieses Gebietes veranlaßt, in deren Verlauf eine ganze Reihe wirksamer Verbindungen aufgefunden wurden, die alle folgendem Formeltyp entsprechen:



Es ergaben sich hierbei einige interessante Beobachtungen zur Frage der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirksamkeit. Von entscheidender Bedeutung für das Auftreten der Wirksamkeit sind

Natur und Stellung des Substituenten X, der ein Halogenatom oder eine Halogen-ähnliche Gruppe z. B. CF₃ sein muß. Das Optimum der Wirksamkeit wird erreicht, wenn X durch Brom ersetzt ist. Durch Ersatz mit Chlor oder Jod erzielt man eine etwas schwächere, aber immer noch deutlich ausgeprägte Wirkung. Durch Einführung der Trifluormethyl-Gruppe CF₃ anstelle von X erzielt man eine Wirkung, die in der Größenordnung etwa der Substitution durch die Halogene Chlor und Jod entspricht. Unwirksame Verbindungen werden dagegen erhalten, wenn für X die Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Sulfonsäure, Carbonsäuredialkylamid- oder Sulfonsäuredialkylamid-Gruppe steht.

Ist der Benzolring des Anilidrestes nur durch einen Substituenten besetzt, so sind die erhaltenen Verbindungen ohne Wirksamkeit bei Malaria, wobei es gleich ist, ob der Substituent in *o*-, *m*- oder *p*-Stellung steht.

Bei Anwesenheit von 2 Substituenten ist das Zustandekommen der Wirkung ausschließlich an die Stellung 3,5 gebunden. Substitution in 3,4- oder 3,6-Stellung ergibt wirkungslose Substanzen. Tritt ein dritter Substituent hinzu, so werden wirksame Verbindungen dann erhalten, wenn die beiden anderen in 3,5-Stellung stehen. Die Stellungen 3, 4, 5 und 3, 5, 6 ergeben somit wirksame Substanzen, während die Substitution in 2, 4, 5-Stellung zu wirkungslosen Verbindungen führt.

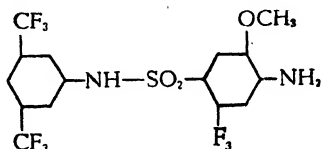
Der Substituent Y im aromatischen Ring des Arylsulfosäureesters muß zur Erzielung optimaler Wirksamkeit eine freie primäre Aminogruppe sein. Die Wirkung bleibt, wenn auch geschwächt, erhalten, wenn die Aminogruppe acetyliert wird; sie wird sehr gering bei Einführung des Propionsäurerestes und verschwindet ganz bei Substitution durch höhere Acylreste wie z. B. Reste der Buttersäure, Benzoesäure, *p*-Nitrobenzolsulfosäure und Phenyllessigsäure. Verbindungen, bei denen die Aminogruppe alkyliert ist, werden im Tierversuch schlecht vertragen. Wirksamkeit kann nach Einführung von 2 Methylgruppen nur noch andeutungsweise nachgewiesen werden.

Der Ersatz der *p*-ständigen Aminogruppe durch eine Nitrogruppe führt zu Verbindungen, deren Giftigkeit auf das 8- bis 10-fache im Vergleich zur Aminogruppe gesteigert ist. Wirksamkeit konnte bei diesen Substanzen nicht nachgewiesen werden. Dagegen führt die Umsetzung der Aminogruppe mit aromatischen Aldehyden zu Arylidenverbindungen (Schiff'sche Basen), bei denen die Wirksamkeit der Stammsubstanzen abgeschwächt, aber qualitativ erhalten bleibt.

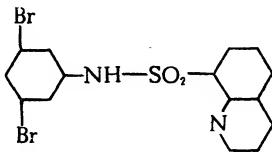
Die Diazotierung der Aminogruppe und Kupplung mit kupplungsfähigen Komponenten führt zu Azofarbstoffen, bei denen die Malariawirkung verschwunden, die Wirksamkeit bei bakteriellen Infektionen aber erhalten geblieben ist. Aus diesem Befund ist ein wesentlicher Unterschied im Wirkungsmechanismus auf beide Erregerarten zu erkennen. Als Kupplungskomponenten wurden die dem *Prontosil rubrum* und dem *Rubiazol* zu Grunde liegenden Amine, *m*-Phenylendiamin und 1,3-Phenylendiamin-5-carbonsäure, verwendet.

Der Benzolring der 4-Aminobenzolsulfonsäure trägt bei allen bisher beschriebenen Verbindungen keine weiteren Substituenten.

Fügt man dies ein, indem man an Stelle der Sulfanilsäure den Rest der 4-Amino-2-methyl-5-methoxybenzolsulfonsäure verwendet, wobei Verbindungen beispielsweise nebenstehender Konstitution erhalten werden, so erhält man unwirksame Verbindungen.



Weitere Versuche zielten dahin, das Stickstoffatom der aromatischen Aminogruppe Glied eines heterocyclischen Ringes, z. B. des

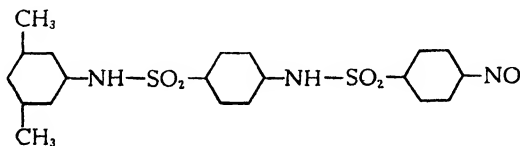
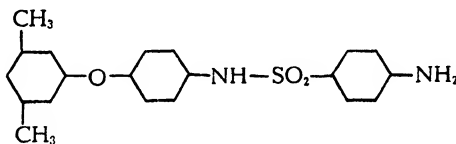


Chinolinringes, werden zu lassen, um auf diese Weise auch den in den bekannten Malariaheilmitteln so wichtigen Chinolinring in das Molekül einzubauen. Verbindungen, wie z. B. eine Substanz neben-

stehender Konstitution erweisen sich indessen als völlig unwirksam. Dasselbe gilt auch für ähnlich gebaute Verbindungen, die einen Chinaldinring oder an Stelle der Bromatome CF_3 -Gruppen tragen.

Völlig unwirksame Verbindungen erhält man ferner, wenn an Stelle von Y ein stickstofffreier Substituent, z. B. eine Methylgruppe oder ein Halogenatom, tritt.

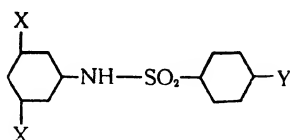
Endlich wurden Versuche durchgeführt, an Stelle des Substituenten X die Methylgruppe zu setzen und zur Vergrößerung des Moleküls zwischen die beiden Benzolringe einen dritten aromatischen Ring einzufügen. Verbindungen beispielsweise folgender Konstitution erweisen sich indessen auch als völlig wirkungslos:





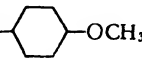
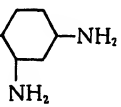
Die Resultate der therapeutischen Prüfungen sind in den folgenden 2 Tabellen zusammengestellt. In Spalte 1 steht der Substituent, der für X eingesetzt ist. Die Zahl davor gibt die Stellung im Anilidrest an. In Spalte 2 ist der Substituent angegeben, der für Y steht. Es folgt in Spalte 3 der Schmelzpunkt der Verbindungen, gemessen am unkorrigierten Thermometer. In Spalte 4 findet sich die Angabe der Giftigkeit bei peroraler Gabe beim Kanarienvogel, ausgedrückt in g pro 20 g Vogel. Spalte 5 enthält die Resultate der Prüfung im ROEHL'schen Versuch. Spalte 6 die Resultate der Prüfung im KIKUTH'schen Prophylaxetest.

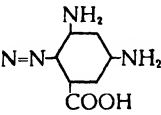
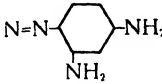
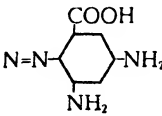
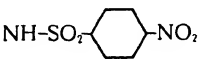
Tabelle 1.

Verbindungen vom Typ



X	Y	Fp.	Giftigkeit (t = tot, l = lebt)	Roehl'scher Versuch	Prophylaxe- Versuch
3 Cl	NH ₂	150 ⁰	1/200 t	1/800 W.	1/800 etw. W.
5 Cl			1/400 l	1/1500 o. W.	
3 Br	NH ₂	150 ⁰	1/100 t	1/1500 W.	1/400 W.
5 Br			1/200 l	1/3000 o. W.	1/800 W.
3 J	NH ₂	199 ⁰	1/50 t	1/100 W.	1/200 W.
5 J			1/100 l	1/200 etw. W.	
3 CF ₃	NH ₂	166 ⁰	1/200 t	1/800 W.	1/400 etw. W.
5 CF ₃			1/400 l	1/1500 o. W.	1/800 etw. W.
3 CH ₃	NH ₂	149 ⁰	1/50 t	o. W.	o. W.
5 CH ₃			1/100 l		
3(CH ₃) ₂ NSO ₂	NH ₂			o. W.	o. W.
5(CH ₃) ₂ NSO ₂					
3(OCH ₃)	NH ₂	162 ⁰	1/100 t	1/200 Sp. W.	o. W.
5(OCH ₃)			1/200 l	1/400 o. W.	
3 Cl	NH-CO-CH ₃	238 ⁰	1/25 t	1/100 W.	1/50 Sp. W.
5 Cl			1/50 l	1/200 o. W.	
3 Br	NH-CO-CH ₃	244 ⁰	ab 1/25 l	1/25 Sp. W.	1/25 Sp. W.
5 Br					
3 J	NH-CO-CH ₃	277 ⁰	1/10 t	1/50 W.	1/25 t
5 J			1/25 l	1/200 Sp. W. 1/400 o. W.	1/50 Sp. W.
3 CF ₃	NH-CO-CH ₃	211 ⁰	1/100 t	1/400 W.	1/400 Sp. W.
5 CF ₃			1/200 l	1/800 Sp. W. 1/1500 Sp. W. 1/3000 o. W.	1/800 o. W.
3 CH ₃	NH-CO-CH ₃	246 ⁰	ab 1/25 l	o. W.	o. W.
5 CH ₃					
3 NO ₂	NH-CO-CH ₃	273 ⁰	1/25 t	o. W.	o. W.
5 NO ₂			1/50 l		
3 OCH ₃	NH-CO-CH ₃	202 ⁰	1/50 t	o. W.	o. W.
5 OCH ₃			1/100 l		
3 Cl	NH-CO-C ₂ H ₅	236 ⁰	1/25 t	1/50 t	1/50 Sp. W.
5 Cl			1/50 l	1/100 o. W.	

X	Y	Fp.	Giftigkeit (t = tot, l = lebt)	Roehl'scher Versuch	Prophylaxe- Versuch
3 Cl 5 Cl	NH-CO-CH $\begin{matrix} \diagup C_7H_5 \\ \diagdown C_7H_5 \end{matrix}$	192 ⁰	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
3 Cl 5 Cl	NH-CO-CH ₂ 	204 ⁰	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
3(C ₂ H ₅) ₂ N-CO 5(C ₂ H ₅) ₂ N-CO	NH-CO-CH ₃	130 ⁰	ab 1/10 l	o. W.	o. W.
3 CO-NH ₂ 5 CO-NH ₂	NH-CO-CH ₃	280 ⁰		o. W.	o. W.
3 CF ₃ 5 CF ₃	NH-CO-C ₂ H ₅	203 ⁰	ab 1/50 l	1/50 W. 1/100 o. W.	1/50 Sp. W.
3 CF ₃ 5 CF ₃	NH-CO-C ₃ H ₇	207 ⁰	ab 1/50 l	1/50 o. W.	1/50 o. W.
3 CF ₃ 5 CF ₃	NH-CO-C ₆ H ₅	252 ⁰	ab 1/25 l	1/25 o. W.	1/25 o. W.
3 CF ₃ 5 CF ₃	NH-CO-CH-C ₃ H ₇ CH ₃	184 ⁰	1/200 t 1/400 l	1/400 o. W.	1/400 o. W.
3 CF ₃ 5 CF ₃	NH-CO-CH ₂ -Cl	210 ⁰	ab 1/50 l	1/50 o. W.	1/50 o. W.
3 CF ₃ 5 CF ₃	NH-CO-CH ₂ -SO ₃ H	ohne Fp.	1/10 t 1/25 l	1/25 Sp. W. 1/50 o. W.	1/50 ger. Sp. W.
3 Cl 5 Cl	N(CH ₃) ₂	195 ⁰	1/50 t 1/100 l	1/100 Sp. W. 1/200 o. W.	1/100 ger. Sp. W.
3 CH ₃ 5 CH ₃	N $\begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$	161 ⁰	ab 1/25 l	o. W.	o. W.
3 Cl 5 Cl	N=CH 	164 ⁰	1/100 t 1/200 l	1/200 W. 1/400 Sp. W. 1/800 o. W.	1/200 Sp. W.
3 Cl 5 Cl	N=CH 	176 ⁰	1/25 t 1/50 l	1/50 ger. Sp. W. 1/100 ger. Sp. W.	1/50 ger. Sp. W.
3 Br 5 Br	NO ₂	172 ⁰	1/800 t 1/1500 l	o. W.	o. W.
3 CF ₃ 5 CF ₃	NO ₂	138 ⁰	1/1500 t 1/3000 l	o. W.	o. W.
3 CH ₃ 5 CH ₃	NO ₂	164 ⁰	1/10 t 1/25 l	o. W.	o. W.
3 Cl 5 Cl	NO ₂	189 ⁰	1/800 t 1/1500 l	o. W.	o. W.
3 Cl 5 Cl	N=N 	184 ⁰	1/50 t 1/100 l	o. W.	o. W.

X	Y	Fp.	Giftigkeit (t = tot, l = lebt)	Roehl'scher Versuch	Prophylaxe- Versuch
3 Cl 5 Cl		ohne Fp.	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
3 CH ₃ 5 CH ₃		ohne Fp.	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
3 CH ₃ 5 CH ₃		ohne Fp.	1/10 t 1/25 l	o. W.	o. W.
3 CH ₃ 5 CH ₃		222°	1/100 t 1/200 l	o. W.	o. W.
3 Cl 5 Cl	Br	150°	1/200 t 1/400 l	o. W.	o. W.
3 Cl 5 Cl	CH ₃	153°		o. W.	o. W.
3 OCH ₃ 5 OCH ₃	Br	117°	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
3 Br 4 Br 5 Br	NH-CO-CH ₃	267°	1/10 t 1/25 l	—, —	1/25 Sp. W. 1/50 Sp. W.
3 Br 4 Br 5 Br	NH ₂	219°	1/50 t 1/100 l	1/100 W. 1/200 Sp. W.	1/100 Sp. W. 1/200 ger. Sp. W.
3 Cl 4 Cl 5 Cl	NH-CO-CH ₃	271°	1/25 t 1/50 l	1/100 W. 1/200—1/400 Spur W. 1/800 o. W.	1/50 Sp. W. 1/100 Sp. W.
3 Cl 4 Cl 5 Cl	NH ₂	211°	1/50 t 1/100 l	1/200 W. 1/400 Sp. W.	1/200 Sp. W. 1/400 Sp. W.
2 CH ₃ 3 CH ₃ 5 CH ₃	NH-CO-CH ₃	234°	ab 1/25 l	o. W.	o. W.
2 CH ₃ 3 CH ₃ 5 CH ₃	NH ₂	185°	1/100 t 1/200 l	o. W.	o. W.
2 Cl 5 CF ₃	NH-CO-CH ₃	189°	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
2 OCH ₃ 4 OCH ₃	NH-CO-CH ₃	203°	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.

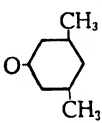
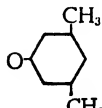
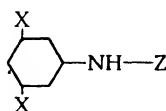
X	Y	Fp.	Giftigkeit (t = tot, l = lebt)	Roehl'scher Versuch	Prophylax. Versuch ⁶
3 CH ₃ 5 CH ₃	NH-SO ₃ -Na	ohne Fp.	1/10 t 1/25 l	o. W.	o. W.
2 Cl 4 Cl	NH ₂	159 ⁰	1/100 t 1/200 l	o. W.	o. W.
3 Cl 4 Cl	NH-CO-CH ₃	233 ⁰	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
3 Cl 4 Cl	NH ₂	225 ⁰	1/10 t 1/25 l	o. W.	o. W.
2 Cl 4 Cl 5 Cl	NH-CO-CH ₃	253 ⁰	1/50 t 1/100 l	o. W.	o. W.
2 Cl 4 Cl 5 Cl	NH ₂	183 ⁰	1/50 t 1/100 l	o. W.	o. W.
3 CH ₃	NH-CO-CH ₃	202 ⁰	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
3 Cl	NH-CO-CH ₃	197 ⁰	1/100 t 1/200 l	o. W.	o. W.
3 Br	NH-CO-CH ₃	201 ⁰	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
3 OCH ₃	NH-CO-CH ₃	192 ⁰	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
4 J	NH-CO-CH ₃	202 ⁰	1/100 t 1/200 l	o. W.	o. W.
4 J	NH ₂	204 ⁰	1/50 t 1/100 l	o. W.	o. W.
3 Cl	NH ₂	135 ⁰	1/50 t 1/100 l	o. W.	o. W.
3 Br	NH ₂	142 ⁰	1/100 t 1/200 l	o. W.	o. W.
3 OCH ₃	NH ₂	162 ⁰	1/50 t 1/100 l	o. W.	o. W.
3 CH ₃	NH ₂	135 ⁰	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
4	 NH-CO-CH ₃	wachs- artig	1/10 t 1/25 l	o. W.	o. W.
4	 NH ₂	155 ⁰	ab 1/25 l	o. W.	o. W.
4 J	NH-CO-C ₁₇ H ₃₃	172 ⁰	ab 1/50 l	o. W.	o. W.
4 CN	NH-CO-CH ₃		ab 1/25 l	o. W.	o. W.

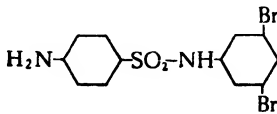
Tabelle 2.

Verbindungen vom Typ



X	Z	Fp.	Vogel- giftkt.	Roehl'scher Versuch	Prophylaxe- Versuch
3 CH ₃ 5 CH ₃		201 ⁰	1/50 t 1/100 l	o. W.	o. W.
3 Cl 5 Cl	"	203 ⁰	1/50 t 1/100 l	o. W.	o. W.
3 Br 5 Br	"	215 ⁰	1/100 t 1/200 l	o. W.	o. W.
3 CF ₃ 5 CF ₃	"	169 ⁰	1/25 t 1/50 l	o. W.	o. W.
3 CH ₃ 5 CH ₃		210 ⁰	ab 1/25 l	o. W.	o. W.
3 Cl 5 Cl	"	249 ⁰	ab 1/25 l	o. W.	o. W.
3 CF ₃ 5 CF ₃	"	214 ⁰	ab 1/50 l	o. W.	o. W.
3 Br 5 Br	"	271 ⁰	ab 1/100 l	o. W.	o. W.
5 Br 3 Br		241 ⁰	ab 1/50 l	o. W.	o. W.
3 CF ₃ 5 CF ₃	"	202 ⁰	ab 1/50 l	o. W.	o. W.

Die beste Substanz aus dieser Reihe, das 4-Aminobenzolsulfonsäure-dibromanilid, wurde unter dem Namen Bemural einer eingehenden pharmakologischen und chemotherapeutischen Prüfung unterzogen.



In der von HECHT durchgeführten Toxizitätsprüfung wurde die akute Giftigkeit an Maus, Kaninchen und Katze, ferner die chronische Giftigkeit an Kaninchen, Katze und

Hund bestimmt. Das Resultat läßt sich dahin zusammenfassen, daß das Bemural in seinen toxischen Eigenschaften eine deutliche Ähnlichkeit mit den bekannten Sulfonamidpräparaten zeigt.

Ergebnis der therapeutischen Prüfung

Nach Untersuchungen von KIKUTH ist das Präparat das erste aus der Sulfonamidreihe, das eine ausgesprochene Wirkung bei Vogel-malaria zeigt. Im ROEHL'schen Versuch bei der Vogel-malaria-infektion mit *Plasmodium relictum* hat es noch bei einer Verdünnung von 1/800, an 6 Tagen hintereinander gegeben, das Auftreten der Parasiten im peripheren Blut im Vergleich zu den Kontrollen um mehrere Tage verzögert. Da das Präparat noch in einer Verdünnung von 1/200 an 6 aufeinanderfolgenden Tagen vertragen wird, so ergibt sich hieraus ein Index von 1:4, der zwar als nicht sehr hoch anzuschlagen ist, im Vergleich zu Atebrin mit 1:30 aber ungefähr dem Chinin entspricht.

Ähnlich wie das Chinin und Atebrin ist das Bemural im Gegensatz zum Plasmochin bei der *Haemoproteus*-Infektion der Reisfinken auf die im Blut befindlichen Gameten ohne Wirkung. Demzufolge würde es sich hier um ein Schizontenmittel handeln. Von besonderem Interesse ist das Verhalten des Präparates bei einer Infektion der Vögel mit Sporozoiten des *Plasmodium cathemerium*. Während das Blut der Kontrolltiere am 7. Tage nach der Sporozoiteninjektion massenhaft Parasiten enthält und die Tiere ausnahmslos kurze Zeit darauf der Infektion zum Opfer fallen, wird durch eine Bemural-Behandlung an 7 aufeinanderfolgenden Tagen, die 2 Tage vor dem Injektionstermin einsetzt, die Blutinfektion um einige Tage hinausgezögert. Da Plasmochin bei dieser Technik einen ähnlichen Effekt zeigt, so verhält sich das Bemural in dieser Beziehung mehr wie das Plasmochin. Allem Anschein nach nimmt das Bemural, was seinen Angriffspunkt gegenüber Parasiten betrifft, eine Mittelstellung zwischen dem Atebrin und dem Plasmochin ein.

Ebenso wie andere Sulfonamidpräparate hat das Bemural eine gute Wirkung bei Affenmalaria (*Plasmodium knowlesi*). Bei einer bestehenden Infektion mit einer großen Anzahl Parasiten im Blut hat eine einmalige Gabe von 0,25 g bei einem 2,5 kg schweren

Affen einen vorübergehenden Einfluß auf die Parasiten. Es verringert deren Zahl, bringt sie aber nicht restlos zum Verschwinden. Eine Behandlung mit 0,2 g an 6 aufeinanderfolgenden Tagen dagegen hat bei einer Beobachtungszeit von 7 Wochen eine rezidivlose Heilung gebracht.

Diese Eigenschaften geben dem Präparat eine Sonderstellung in der Reihe der Malariamittel und berechtigten zu einem klinischen Versuch bei der Malaria des Menschen. Die ersten Versuche ergaben kein klares positives Resultat. Durch den Krieg wurden breiter angelegte Versuche unmöglich gemacht. Einer kurzen Notiz zufolge soll eine japanische Nachahmung des Präparates während des Krieges in Japan mit gutem Erfolg bei Malaria angewendet worden sein. Einzelheiten hierüber sind nicht bekannt geworden. Ein abschließendes Urteil über die Eignung des Bemural zur Behandlung der Malaria des Menschen konnte bis jetzt nicht gefällt werden.

Die Darstellung der beschriebenen Verbindungen erfolgte durch Umsetzung der entsprechenden aromatischen Amine mit Acylaminobenzolsulfonsäurechloriden oder Nitrobenzolsulfonsäurechloriden. Anschließend Verseifung der Acylaminogruppe oder Reduktion der Nitrogruppe führten zu den freien Aminoverbindungen. Die Umsetzungen erfolgen zweckmäßig in Pyridin oder einem Gemisch von Pyridin und Aceton. Doch gelingt die Reaktion auch nach anderen hierfür üblichen Methoden, z. B. in Aceton oder Methyläthylketon mit Pottasche oder Trimethylamin. Auch die Umsetzung in wäßriger Suspension in Gegenwart eines säurebindenden Mittels führt häufig zum Ziel. Die Verbindungen bilden trotz der starken Belastung des Anilidrestes durch Substituenten noch Alkaliverbindungen, die in Wasser gut löslich sind. Die Salze der freien Amine mit Mineralsäure hingegen neigen stark zur Hydrolyse und kommen für Injektionszwecke nicht in Frage. Die Herstellung der Verbindungen mit einem Chinolin- oder Chinaldinrest erfolgte durch Umsetzung von Chinolin-8-sulfochlorid und Chinaldin-8-sulfochlorid mit den aromatischen Aminen in Gegenwart von Pyridin.

An der Herstellung der in den Tabellen aufgeführten Verbindungen waren die Herren MIETZSCH und KLARER mitbeteiligt.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wurde gefunden, daß 4-Sulfanilsäureanilide, die in 3'- und 5'-Stellung des Anilidrestes Halogenatome oder halogenähnliche Gruppen tragen, Wirkung bei Malaria im ROEHLschen Versuch und im KIKUTHschen Prophylaxeversuch zeigen. Durch systematische Variation der Substituenten wurde die beste wirksame Verbindung dieser Reihe, das 4-Aminobenzolsulfonsäure-3',5'-dibromanilid, ermittelt und unter dem Namen Bemural nach eingehender pharmakologischer Untersuchung der klinischen Prüfung zugeführt.

L I T E R A T U R A N G A B E :

- ¹ DIAZ DE LEON, A. Bol. Ofic. Sanitaria Panamericana **1937**, 1039; Med. Rev. (mex.) **18**, 471 [1938].
- ² VAN DEN WIELEN, Nederl. Tijdschr. Geneeskunde **81**, 2905.
- ³ HILL u. GOODWIN, South. African. med. J. **1937**, 1170.
- ^{4a} W. MENK u. W. MOHR, Archiv f. Schiffs-Tropen-Hyg. **43**, 117 [1939].
- ^{4b} R. A. HILL and M. H. GOODWIN, South. African. med. J. **30**, 1170 [1937]. W. E. B. HALL, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **63**, 353 [1938]. B. M. DAS GUPTA and R. N. CHOPRA, Ind. med. Gaz. **73**, 665 [1938]. — K. MOTZFELD, Norsk Mag. Laegevidensk. **99**, 872 [1938]. — J. C. NIVEN, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. **37**, 413 [1938]. — R. PAKENHAM-WALSCH and A. T. RENNIA, Lancet **1938**, 79. — J. RODHAIN, Ann. Soc. Belg. Méd. Trop. **18**, 255 [1938]. — SORLEY and CURRIE, J. Roy. Naval. Med. Serv. **24**, 322 [1938]. G. H. FAGET, M. R. PALMER and R. O. SHERWOOD, Publ. Health Rep. **53**, 1364 [1938]. R. N. CHOPRA, B. DAS GUPTA u. R. T. M. HAYTER, Ind. med. Gaz. **74**, 321 [1939]. — C. M. AFRICA, F. J. DY u. L. J. SORIANO, Acta Med. Philippina **2**, 239 [1940].
- ⁵ P. DURAND, Bull. Soc. Pathol. exoth. **32**, 286-290 [1939].
- ⁶ L. T. COGGESHALL, J. MAIER u. C. A. BEST, J. Amer. med. Assoc. **117**, 1077-1081 [1941].
- ⁷ L. T. COGGESHALL, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **38**, 768-773 [1938].
- ⁸ H. A. WALKER u. H. B. VAN DYKE, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **48**, 368-372 [1941].
- ⁹ R. D. MANWELL, E. COUNTS u. Fr. COULSTON, Proc. Soc. exp. Biol. u. Med. **46**, 523-525 [1941].
- ¹⁰ E. FARINAND u. J. ELICHE, Bull. Soc. Path. exoth. **32**, 674-681 [1939]; **31**, 907-910 [1938].

XV. AUSWERTUNG DER SULFONAMIDE UND VERWANDTER VERBINDUNGEN AM TIERTEST

von

GERHARD DOMAGK

(Aus der Abteilung für experimentelle Pathologie und Bakteriologie
der Bayer-Forschungsstätten Wuppertal-Elberfeld.)

(Mit 6 Abbildungen)

Die Auffindung chemotherapeutisch wirksamer Verbindungen hängt von verschiedenen Bedingungen ab. Will man solche Untersuchungen mit Aussicht auf Erfolg durchführen, so muß man zunächst einmal eine genügende Reihe verschiedenartiger chemischer Substanzen zur Verfügung haben, von denen man vermuten kann, daß sie im Tiertest einen Wert haben könnten. Die Auswahl solcher Substanzen nimmt man zweckmäßig in der Weise vor, daß man die in Betracht kommenden Präparate direkt gegenüber dem Erreger auswertet, der für die Untersuchung vorgesehen ist, also beispielsweise gegenüber hämolytischen Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken, Gasödembazillen oder Tuberkelbazillen. Wir gehen dabei gewöhnlich so vor, daß wir die verschiedenen Substanzen nicht wie die Desinfektionsmittel in der Weise aussuchen, daß sie gegenüber möglichst vielen Keimen zugleich einen hohen Wirkungseffekt zeigen, sondern daß sie gegenüber bestimmten Keimen Wirkungsspitzen erkennen lassen. Nach Auffindung einer Wirkung werden dann die Versuchsbedingungen für die Abtötung oder Hemmung des Keimwachstums erschwert, indem den Nährböden Serum, Blut oder Gewebe zugesetzt wird. Die Substanzen, welche im Serum eine Eiweißfällung geben oder die eine Hämolyse roter Blutkörperchen bewirken, scheiden für chemotherapeutische Zwecke von vornherein aus, denn sie würden außer den Schädigungen, die sie im Wirtsorganismus verursachen, auch gar nicht an den Infektionsherd hingelangen, weil sie — ebenso wie sie das Serumeiweiß ausfällen — auch am Applikationsort auf die Gewebe des Körpers wirken und dort schon zum großen Teil fixiert werden. Um eine schädliche Einwirkung der Substanzen auf die für die normale Abwehrfunktion so wichtigen Leukozyten und Histiocyten auszuschließen, prüften wir die in nähere Wahl gezogenen Substanzen vielfach auch noch in Gewebeskulturen.

Sind die vorerwähnten Bedingungen erfüllt, erfolgt die Ermittlung, in welcher Konzentration die Substanzen bei lokaler Applikation auf die Haut, Schleimhaut usw. oder intraperitoneal, subkutan, intramuskulär und per os vertragen werden. Werden bei diesen Applikationsarten solche Verträglichkeiten festgestellt, daß mit einer genügend hohen Anreicherung der Substanz im Körper gerechnet werden kann, um Bakterien, die sich in den verschiedenen Körpergeweben ansiedeln, zu erreichen, werden die Präparate in den entscheidenden Tierversuch genommen. Viele Fragen der Resorption und Ausscheidung, der Wirkung auf die Erreger im lebenden Organismus, der Umwandlung von *in vitro* wirksamen Substanzen in unwirksame und umgekehrt, lassen sich endgültig und entscheidend erst im Tierversuch beurteilen.

Die ersten entscheidenden Tierversuche, die zur Entdeckung der Sulfonamidwirkung gegenüber bakteriellen Infektionen führten, wurden 1932 durchgeführt. Einer dieser grundlegenden Versuche an mit hämolytischen Streptokokken infizierten weißen Mäusen sei als Beispiel angeführt.

Mäuse intraperitoneal mit β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe A infiziert.

Nr.	Gewicht	Präparat	Dosis ccm	Art der Behandlg.	21. 12.	22. 12.	23. 12.	24. 12.	25. 12.	26. 12.	27. 12.	28. 12.
201	14	Anfangs- kontrollen			m	kr.	kr.	+				
202	14				m	+						
203	14				m	+						
204	17				m	+						
205	19				m	+						
206	14				m	m	+					
303	18	Prontosil	0,2	per os	m	m	m	m	m	m	m	m
304	19	rubrum	0,01%	0,2	m	m	m	m	m	m	m	m
305	18		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
306	14		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
307	16	0,1%	0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
308	15		0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
309	17		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
310	17		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
311	14	1,0%	0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
312	17		0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
313	18		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
314	14		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
315	18	End- kontrollen			m	kr.	+					
316	16				m	+						
317	15				m	+						
318	14				m	+						
319	15				m	+						
320	14				m	+						
321	15			m	+							
322	17			m	+							

Legende zum Versuch: m = munter; kr. = krank; + = tot.

Ist diese entscheidende Feststellung einer außerhalb jeden Zweifels liegenden Heilwirkung an einer entweder neu synthetisierten oder schon lange chemisch bekannten Substanz gemacht, so setzt nunmehr die eigentliche Zusammenarbeit mit den immer neue Derivate synthetisierenden Chemikern ein, bis das optimal wirksame Produkt gefunden ist.

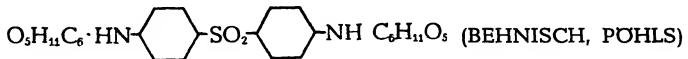
Den Anlaß, die verschiedenartigsten chemischen Substanzen trotz der scheinbaren Aussichtslosigkeit erneut einer systematischen Untersuchung bei bakteriellen Infektionen zu unterziehen, nachdem früher viele Versuche von ROBERT KOCH, BEHRING, EHRlich, ROHL u. a. gescheitert waren, gaben für mich pathologisch-anatomische Beobachtungen über die Vernichtung von Infektionserregern, die in tierische Organismen eingedrungen waren. Dabei hatte sich gezeigt, daß schon wenige Minuten nach intravenöser Injektion Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken u. a. Keime phagozytiert, ja in aller kürzester Zeit sogar restlos vernichtet waren, wenn ihre Virulenz nicht allzu groß war oder aber künstlich herabgesetzt wurde durch Hitzeeinwirkung, Chemikalien usw. In der Regel waren Riesenmengen solcher intravenös injizierter Keime schon wenige Minuten nach der Injektion von den Retikuloendothelien phagozytiert und vernichtet.

Um den Vorgang zu fördern und dem Körper auch die Vernichtung hochvirulenter Keime zu ermöglichen, suchte ich nach Substanzen, die primär schädigend auf die Bakterien einwirkten und trotzdem dem Organismus gestatteten, seine Abwehr gegenüber den Eindringlingen voll zu entfalten. Den Grund, mir für diese Versuche auch sulfonamidhaltige Azoverbindungen zur Verfügung zu stellen, gab für KLARER und MIETZSCH unter anderem die Erwägung, daß sulfonamidhaltige Farbstoffe besondere Haftfähigkeit gegenüber Textilfasern zeigten und nicht sulfonamidhaltige Azofarbstoffe z. T. eine erhebliche bakterizide Wirkung in unseren Vorversuchen gezeigt hatten.

Während es zunächst darauf ankommt, die Infektionsdosis so schwach zu setzen, daß der Test zwar mit Sicherheit auswertbar ist, aber doch jede Andeutung einer Wirkung feststellbar ist, werden die Infektionsdosen allmählich immer mehr erhöht und die Versuchsbedingungen erschwert. Die richtige Durchführung der Tierversuche ist keineswegs so einfach, wie es auf dem Papier aussieht. Es gehört eine jahrelange spezielle Erfahrung dazu. Selbst nachdem wir unsere Versuchsprotokolle über die Wirkung des Prontosil bei experimentellen Streptokokkeninfektionen bekannt gegeben hatten, stritten sich in der Literatur manche Autoren darüber noch jahrelang, ob mit dieser Substanz überhaupt eine Wirkung feststellbar wäre oder nicht. Nur ein so mit experimentellen Arbeiten vertrauter Forscher wie LEVADITI vom Pasteur-Institut in Paris bestätigte noch Ende 1935 die von mir im Februar 1935 be-

richteten experimentellen Beobachtungen an anderen Streptokokkenstämmen und erkannte die Bedeutung dieser Beobachtung.

Einige entscheidende Phasen der Weiterentwicklung der Streptokokkenwirkung zeigen die folgenden Versuche. Als parenteral zugeführtes Präparat erwies sich das Tibatin, das Galaktosid des 4,4'-Diaminodiphenylsulfon



allen bisher bekannten Sulfonamiden wie Sulfanilamiden, Sulfapyridin und Sulfathiazol überlegen. Die Wirkung des Tibatin ist wie die verwandter Sulfonamide ziemlich spezifisch auf Streptokokken und Pneumokokken beschränkt; Wirkungswerte, wie sie die meisten Sulfonamide auch gegenüber Gonokokken, Meningokokken usw. zeigen, sind hier nicht vorhanden. Für eine orale Verabreichung sind Sulfone wie Tibatin und verwandte Substanzen nicht geeignet.

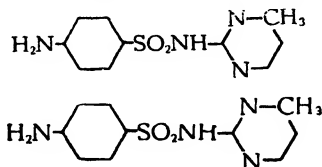
Mäuse i. p. infiziert mit β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe A.
1 mal behandelt 1 Stunde nach der Infektion.

			Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std. nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen:			14	5	0
Prontalbin	0,4%	1,0 ccm s. c.	2	2	0
(= Sulfanilamid)	4%	0,2 ccm s. c.	2	1	0
		0,4 ccm s. c.	2	2	0
		1,0 ccm s. c.	2	2	0
		2,0 ccm s. c.	2	2	0
			10	9	0
Prontalbin			2	0	0
(= Sulfanilamid)	0,4%	0,5 ccm per os	2	2	0
		1,0 ccm per os	2	2	0
	4%	0,2 ccm per os	2	2	0
		0,5 ccm per os	2	2	0
		1,0 ccm per os	2	2	0
			10	8	0
Tibatin			2	2	0
	0,4%	1,0 ccm s. c.	2	2	1
	4%	0,2 ccm s. c.	2	2	2
		0,4 ccm s. c.	2	2	2
		1,0 ccm s. c.	2	2	2
		2,0 ccm s. c.	2	2	2
			10	10	7

Mäuse i. p. mit β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe A infiziert. 1:1000 verdünnte 24-stündige Kultur in Serumbouillon 0,3 ccm i. p. Einmal behandelt 1 Stunde nach der Infektion. Dosis je 2 Tiere 0,2 resp. 0,4% 1,0 ccm sowie 2 resp. 4% 0,2; 0,4; 1,0 und 2,0 ccm.

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std. nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen:	14	0	0
Sulfapyridin 0,2 und 2% s. c.	10	7	1 } 5
0,4 und 4% s. c.	10	9	4 }
Tibatin 0,2 und 2% s. c.	10	9	5 }
0,4 und 4% s. c.	10	10	8 } 13

Bei oraler Darreichung übertrafen die Sulfapyrimidin-Verbindungen, wie das 2-(p-Aminobenzolsulfonamide)-pyrimidin (Sulfadiazine, Pyrimal, Debenal) und 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-4-methylpyrimidin, das Sulfamethylpyrimidin (Debenal M, Methyldebenal, Sulfamerazine), die übrigen bisher bekannten Sulfonamidverbindungen.



	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std. nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen:	12	0	0
Prontalbin 0,5 und 5% s. c.	10	10	1 } 1
0,5 und 5% per os	10	9	0 }
Debenal 0,5 und 5% s. c.	10	10	5 } 6
0,5 und 5% per os	10	10	1 }

Dies ist das Ergebnis einer einmaligen Behandlung. Bei dreimaliger Behandlung 1, 6 und 24 Stunden nach der Infektion zeigt sich die Überlegenheit des Sulfapyrimidin noch deutlicher:

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std. nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen:	10	0	0
Prontalbin 0,5 und 5% s. c.	10	9	0 } 0
0,5 und 5% per os	10	10	0 }
Debenal 0,5 und 5% s. c.	10	10	5 } 9
0,5 und 5% per os	10	10	4 }

Dosierung: je 2 Tiere 0,5% 1,0 ccm; 5% 0,2; 0,4; 1,0 und 2,0 ccm s. c.; 0,5% 0,5 und 1,0 ccm per os; 5% 0,2; 0,5; 1,0 ccm per os.

Nachdem die Versuche mit den am häufigsten bei den menschlichen Infektionen vorkommenden Streptokokken der Gruppe A durchgeführt worden waren und zwar immer wieder mit neuen

Stämmen, die frisch aus Patienten isoliert waren, wurden danach auch stets die bei Infektionen des Menschen seltener vorkommenden Streptokokkenstämme auf ihre Beeinflussbarkeit geprüft. Sind diese Versuche bei Mäusen in eindeutiger Weise erfolgreich durchgeführt mit den verschiedenen Applikationsarten der Sulfonamide: lokal, subkutan, intramuskulär und per os, und zwar 1×, 3× und 5× am 1. Infektionstag, so werden die Präparate möglichst auch bei Streptokokkeninfektionen an anderen Versuchstieren durchgeprüft. Ergibt sich dann auch bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen eine Wirkung, so ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, daß die wirksame Substanz auch beim Menschen ihre Wirkung erweisen wird.

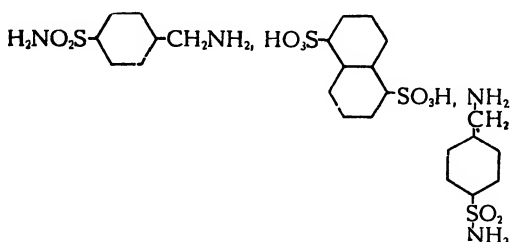
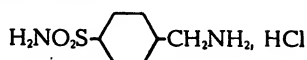
In gleicher Weise wie bei den Streptokokkeninfektionen werden die Versuche auch bei Staphylokokkeninfektionen, Pneumokokkeninfektionen u. a. durchgeführt, wobei die Behandlungszeit dann gegebenenfalls auch über viele Tage resp. Wochen ausgedehnt wird.

Es ist vielfach eingewendet worden, daß man aus den Ergebnissen des Tierversuchs doch keineswegs Schlüsse für den Menschen ziehen kann. Auch forderte man z. T. von vornherein, daß die Sulfonamide auch bei der Endokarditis lenta ihren Wert erweisen müßten, ehe man sich entschließen würde, an ihren Wert auch für den Menschen zu glauben. Hätte ich diesen überspitzten Forderungen nachgegeben, wäre vielen Menschen nicht durch Sulfonamidreicherung geholfen worden. Auch in bezug auf die Puerperalsepsis habe ich immer erneut den Einwand hören müssen, eine Sepsis könne so und so verlaufen, man wisse das nie, jeder Schüttelfrost könne der letzte sein. Daß es aber möglich war, durch rechtzeitige Anwendung der Sulfonamide diese schwersten Krankheitsbilder überhaupt zu verhüten, wollten viele Kliniker nicht wahr haben, bis sie durch ausgedehnte überzeugende Statistiken widerlegt werden konnten.

Die Tierversuche so auszuwerten, daß sie dem Kliniker die Grundlagen für sein weiteres Schaffen geben, und Hand in Hand mit dem Kliniker die Ergebnisse Schritt für Schritt so auszubauen, daß dem kranken Menschen daraus eine Hilfe erwächst, ist die Aufgabe des experimentell ernsthaft forschenden Arztes, dem ein Patient niemals — wie es so oft von Laien angesehen wird — nur Objekt sein darf. Jeder experimentell Forschende weiß, wieviel trotz aller Erfolge seiner experimentellen Arbeit immer verborgen bleibt, wie vieles nicht vorauszusehen ist, wie immer wieder unter neuen Gesichtspunkten gearbeitet werden muß, wenn sich die ersten klinischen Ergebnisse abzeichnen beginnen. Oft handelt es sich dabei um Substanzen, die längst bekannt sind. Ein Beispiel dieser Art haben wir erst in allerneuester Zeit erlebt. Urethan, eine chemisch längst bekannte Substanz, wurde von den englischen Forschern HADDOW und SEXTON erst jetzt als wertvolles Heilmittel erkannt und in der Klinik erfolgreich bei Leukämie angewendet. Das Marfanil, das gegenüber Anaerobiern wirksamste Sulfonamid, das wir heute besitzen,

war nach KLARER auch von MILLER u. a. synthetisiert, aber als unwichtig beiseitegelegt worden, da es bei experimentellen Streptokokkeninfektionen keine Wirkung gezeigt hatte.

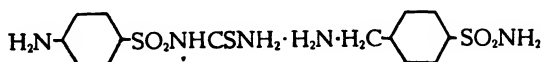
Eine dem Marfanil, dem salzsaurer Salz des Aminomethylbenzolsulfonamids nahestehende Substanz, das ebenfalls von KLARER hergestellte Marfanil B,



das Naphtalin-1,5-disulfosaure Salz des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids, zeigte bei lokaler Anwendung bei Gasödem- und Tetanusinfizierten Wunden noch einen weiteren Vorteil, indem es neben der Tiefenwirkung des Marfanil infolge seiner Schwerlöslichkeit auch noch eine bessere Dauerwirkung bei den genannten Infektionen bewirkte. Es wurde deshalb zur Wundbehandlung den MPE-Pudern in folgender Zusammensetzung beigelegt:

MPeMb-Puder weiß	= Marfanil Prontalbin Eleudron Marfanil B	zu gleichen Teilen.
MPeMb-Puder rot	= Marfanil Prontosil rubrum Eleudron Marfanil B	zu gleichen Teilen.

Ein weiteres, auch von KLARER hergestelltes wertvolles Marfanilderivat ist das Marbadal, das Marfanilsalz des Sulfathioharnstoffs:



Die Überlegenheit des Marfanil und des Marbadal liegt in der spezifischen Wirkung gegenüber den anaeroben Gasödemkeimen. Gegenüber Pararanschbrandbazillen zeigen die Marfanilderivate im Vergleich zu den älteren Sulfonamiden z. B. folgende spezifische Hemmungswirkung auf der anaerob bebrüteten Blutplatte:

Prontalbin	1 : 1000
Sulfapyrimidin (Debenal, Pyrimal, Sulfadiazine)	1 : 1000
Methylsulfapyrimidin (Debenal M, Sulfamerazine)	1 : 1000
Marfanil	1 : 50000
Marbadal	1 : 50000
Debenal M + Marbadal aa	1 : 50000

Daß die spezifische Wirkung dieser gegenüber den anaeroben Gasödemkeimen so wirksamen Marfanilsalze nicht etwa von ihrer Löslichkeit abhängt, zeigt sich am besten daran, daß das schwerlösliche Marfanil B auch in der Blutplatte gegenüber den anderen Sulfonamiden seine hohe Überlegenheit bewahrt, was folgende Beispiele zeigen: Hemmungswirkung auf anaerob bebrüteten Blutplatten gegenüber dem Fraenkelschen Gasbrandbazillus (*B. Welchii*, *Bacillus perfringens*):

Sulfathiazol	< 1 : 1000
Globuzid	< 1 : 1000
Marfanil	1 : 5000
Marfanil B	1 : 5000

Hemmungswirkung auf anaerob bebrüteten Blutplatten gegenüber dem Novyschen Bazillus des malignen Ödems:

Sulfathiazol	< 1 : 1000
Globuzid	< 1 : 1000
Marfanil	1 : 10000
Marfanil B	1 : 2500—1 : 10.000 je nach Keimeinsaat.

Auch gegenüber Staphylokokken zeigt das Marbadal eine Wirkung, die mindestens an die der besten bisher gegenüber diesen Keimen wirksamen Sulfonamide heranreicht.

Ratten intramuskulär mit hämolysierenden Staphylokokken infiziert. Einmalige Behandlung 1 Stunde nach der Infektion. Dosierung je 4 Tiere: 50, 100, 200, 300, 500 mg lokal resp. subkutan oder per os.

	Anzahl der Tiere	Es leben nach der Infektion		
		nach 24 Std.	nach 48 Std.	nach 14 Tg.
Kontrollen:	12	5	3	2
Sulfathiazol lokal	20	11	16	15
subkutan	20	10	10	10
per os	20	12	12	12
				37
Marbadal lokal	20	14	14	13
subkutan	20	16	16	16
per os	20	11	11	11
				40

In Mischungen von Sulfapyrimidin-Verbindungen, z. B. dem Debenal resp. Debenal M mit Marfanil und Marbadal zu gleichen Teilen, zeigen Marfanil und Marbadal nicht nur anteilmäßig ihre Wirkung bei Anaerobierinfektionen, sondern eine synergistisch gesteigerte Wirkung, die mindestens so hoch ist, als ob die Gesamtdosis als Marfanil resp. Marbadal verabreicht worden wäre. Bei Streptokokkeninfektionen andererseits geht die Wirkung der Mischungen von Marfanil resp. Marbadal mit Debenal resp. Debenal M manchmal sogar noch über die Wirkung der gleichen Menge der Sulfapyrimidinverbindungen hinaus. Die dem Debenal M nicht nachstehende, die meisten anderen Sulfonamide aber beträchtlich übertreffende Wirksamkeit des De-Ma (Debenal M + Marbadal aa) geht z. B. aus der nachstehenden Tabelle hervor.

Streptokokkenversuch. Einmal behandelt 1 Std. n. d. Infektion. Dosierung je 4 Tiere 0,6% 0,5; 1,0; 6% 0,2; 0,5; 1,0 ccm s. c. und per os.

		Anzahl der Tiere	Es leben nach der Infektion			
			nach 24 Std.	nach 48 Std.	nach 14 Tg.	
Kontrollen:		20	3	0	0	
Prontalbin	s. c.	20	14	4	0	3
	per os	20	20	8	3	
Sulfapyridin	s. c.	20	18	10	6	6
	per os	20	19	8	0	
Sulfathiazol	s. c.	20	17	5	1	4
	per os	20	18	11	3	
Debenal	s. c.	20	20	19	9	14
	per os	20	20	18	5	
Debenal M	s. c.	20	20	18	10	16
	per os	20	19	17	6	
De-Ma (Supronal)	s. c.	20	19	14	8	15
	per os	20	20	17	7	

Mäuse i. p. mit β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe B infiziert. (Aronson). 3 mal behandelt 1, 24 und 48 Stunden nach der Infektion.

		Anzahl der Tiere	Es leben nach der Infektion			
			nach 24 Std.	nach 48 Std.	nach 14 Tg.	
Kontrollen:		20	0	0	0	
Marfanil	6% s. c.	10	4	1	0	0
	6% per os	10	6	0	0	
Debenal	6% s. c.	10	9	9	5	10
	6% per os	10	10	9	5	
Debenal + Marfanil	6% s. c.	10	10	9	2	9
	6% per os	10	9	9	7	
Debenal M	6% s. c.	10	10	10	5	12
	6% per os	10	10	10	7	
Debenal M + Marfanil	6% s. c.	10	8	8	4	11
	6% per os	10	9	8	7	
Marbadal	6% s. c.	10	9	7	2	5
	6% per os	10	8	6	3	
De-Ma (Supronal)	6% s. c.	10	10	10	7	16
	6% per os	10	10	10	9	

In der letzten Tabelle wurde der weitaus schwächste chemotherapeutische Effekt gegenüber Streptokokken durch Marfanil und Marbadal, der stärkste durch De-Ma erzielt, woraus eindeutig hervorgeht, daß es sich bei dem De-Ma Effekt nicht um eine additive Wirkung der Marbadal- und Debenal M-Komponenten, sondern um eine synergistische Wirkungssteigerung handelt.

Mäuse intraperitoneal infiziert mit Stamm C 539. Behandlung 3 mal, 1 Stunde, 24 und 48 Stunden nach der Infektion. Dosierung je 2 Tiere 0,2⁰/₀ 0,5 und 1,0 ccm; 2⁰/₀ 0,2; 0,5; 1,0 ccm, 1⁰/₀ 0,5 und 1,0 ccm, 10⁰/₀ 0,2; 0,5; 1,0 ccm subkutan und intramuskulär.

	Anzahl der Tiere	Es leben nach der Infektion				
		nach 24 Std.	nach 48 Std.	nach 14 Tg.		
Kontrollen:	20	1	0	0		
Debenal	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ s. c.	10	4	4	4	} 7
	1 u. 10 ⁰ / ₀ s. c.	10	5	5	3	
	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ i. m.	10	5	5	4	} 7
	1 u. 10 ⁰ / ₀ i. m.	10	5	5	3	
Debenal M	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ s. c.	10	6	6	4	} 8
	1 u. 10 ⁰ / ₀ s. c.	10	5	5	4	
	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ i. m.	10	5	5	3	} 8
	1 u. 10 ⁰ / ₀ i. m.	10	6	6	5	
De-Ma	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ s. c.	10	10	7	6	} 12
	1 u. 10 ⁰ / ₀ s. c.	10	7	7	6	
	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ i. m.	10	7	7	5	} 11
	1 u. 10 ⁰ / ₀ i. m.	10	6	6	6	

Ein frisch aus der Tonsille bei Rheuma (Pat. Körte) isolierter Stamm zeigte unter De-Ma folgende Beeinflussung:

Mäuse i. p. infiziert mit Stamm 45. 3 mal behandelt 1 Stunde, 6 und 24 Stunden nach der Infektion. Dosierung je 2 Tiere 0,2⁰/₀ 0,5 und 1,0 ccm; 2⁰/₀ 0,2; 0,5; 1,0 ccm resp. 1⁰/₀ 0,5 und 1,0 ccm; 10⁰/₀ 0,2; 0,5, 1,0 ccm pro 20 g Maus.

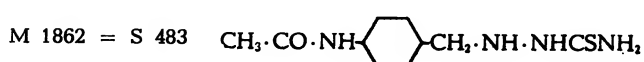
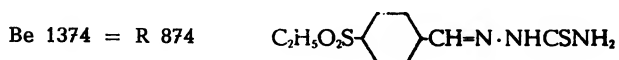
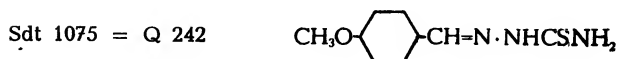
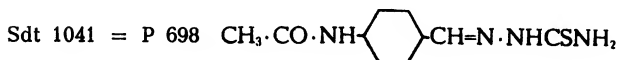
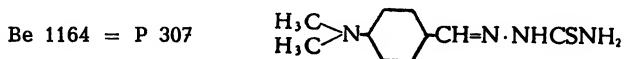
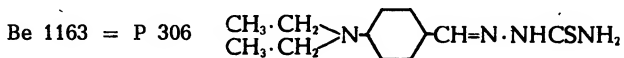
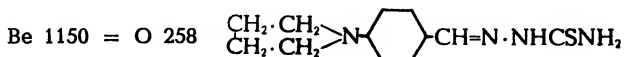
	Anzahl der Tiere	Es leben nach der Infektion				
		nach 48 Std.	nach 3 Tg.	nach 1 Woche		
Anfangskontrollen:	10	7	4	0		
Debenal	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ s. c.	10	9	9	8	} 14
	1 u. 10 ⁰ / ₀ s. c.	10	8	8	6	
	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ i. m.	10	9	7	5	} 10
	1 u. 10 ⁰ / ₀ i. m.	10	9	7	5	
Debenal M	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ s. c.	10	7	7	7	} 17
	1 u. 10 ⁰ / ₀ s. c.	10	10	10	10	
	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ i. m.	10	8	8	7	} 13
	1 u. 10 ⁰ / ₀ i. m.	10	8	8	6	
De-Ma	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ s. c.	10	9	9	9	} 16
	1 u. 10 ⁰ / ₀ s. c.	10	8	8	7	
	0,2 u. 2 ⁰ / ₀ i. m.	10	10	10	8	} 17
	1 u. 10 ⁰ / ₀ i. m.	10	10	10	9	

Zu dieser überragenden Wirkung der De-Ma Präparate gegenüber Streptokokken- und Anaerobier-Infektionen kommt noch eine besonders gute Verträglichkeit dieser Sulfonamidmischungen hinzu, die über die der bisher bekannten Sulfonamide hinausgeht, so daß bei erwachsenen Menschen ohne weiteres Tagesdosen von 8—12 g verabreicht werden können und dadurch ein wirksamer Sulfonamidspiegel im Blut und in den Geweben erzielt wird, ohne daß eine Ausfällung in den Harnkanälchen oder eine Nierenschädigung eintritt, wie sie im Gefolge größerer Gaben Sulfapyridin, Sulfathiazol und auch nach hohen Sulfapyrimidingaben allein beobachtet werden. Diese besonderen Eigenschaften führten zu einer klinischen Wirkung des De-Ma selbst in allerschwersten Sepsisfällen, wie sie bisher bei Sulfonamiddarreichung in diesem Maße noch nicht beobachtet worden waren (HEILMEYER und KEIDERLING, Dtsch. med. Wschr., 1947, Nr. 1—8). Bei Wundinfektionen und Puerperalinfektionen, in denen häufig Mischinfektionen mit aeroben und anaeroben Keimen vorliegen, braucht man nun nicht mehr eine bakteriologische Diagnose abzuwarten, sondern behandelt sofort mit diesen praktisch bewährten Verbindungen. Sie erlauben bei Aborten und infektionsgefährdeten oder infizierten Kaiserschnitten ein aktives Vorgehen, wie es bisher nicht möglich war (BERNHARD, ANSELMINO, Dtsch. med. Wschr., 1947, Nr. 1—8, Mediz. Klinik, August 1948). Auch in der Chirurgie sind nach mir zugegangenen Mitteilungen unter De-Ma-Schutz Operationen möglich geworden, die bisher nicht durchzuführen waren. Den Weg zu diesen neuen therapeutischen Möglichkeiten hat uns erst die richtige Durchführung und Auswertung des Tiertests freigelegt.

Wie liegen die Verhältnisse bei der Tuberkuloseforschung? Wenn man die verwirrende Fülle der Mittel sieht, die im Tierversuch eine Wirkung gehabt haben sollen, dürfte es in der Klinik längst keine Tuberkulose mehr geben. Manche Kliniker ziehen daraus den vorläufigen Schluß, daß die Ergebnisse des Experiments nur geringe Schlüsse für die Anwendung einer Substanz in der Klinik zulassen. Dieser Schluß gilt aber nur für schlecht durchgeführte Versuche und falsch beurteilte Ergebnisse. Sobald bekannt war, daß die Protosil-Verbindungen gegenüber bakteriellen Infektionen wirkten, kamen Mitteilungen von Unerfahrenen, daß auch andere Verbindungen, z. B. Rubrophen, wirksam seien, dann sollten Sulfanilamid, Sulfapyridin und zahlreiche andere Sulfonamide eine Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen haben bis zu den neuerdings durch die Fachpresse laufenden Ergebnissen mit Promin und Diasone. Tatsächlich aber haben unter den Sulfonamiden nur das Sulfathiazol und verwandte Verbindungen eine spezifische Wirkung, wie ich bereits 1940 mitteilte.

Beim chemotherapeutischen Studium der hiermit verwandten Sulfathiodiazole wurde mir von BEHNISCH auch ein als Zwischenprodukt dienender Stoff, das Benzaldehydthiosemicarbazon, zur Prüfung übergeben. Dieses Präparat, das eine beträchtliche Hemmungs-

wirkung auf Tuberkelbazillen ausübt, wurde der Ausgangspunkt einer intensiven chemischen Bearbeitung der Thiosemicarbazone durch BEHNISCH, MIETZSCH und SCHMIDT. Über die Geschichte dieser Entwicklung und über unsere gemeinsam erzielten Resultate wurde in einer vorläufigen Mitteilung in den „Naturwissenschaften“ 1946, Heft 10, S. 315, berichtet. Die weiter unten öfters genannten Versuchspräparate, die ich den Herren BEHNISCH (Be), MIETZSCH (M) und SCHMIDT (Sdt) von der Wiss. Chemischen Abteilung der Bayer-Forschungsstätten in Wuppertal-Elberfeld verdanke, weisen die folgenden chemischen Konstitutionen auf:



Auch diese im allgemeinen nicht mehr sulfonamid- oder sulfonhaltigen Verbindungen zeigten im Tierversuch Wirkungen, die allerdings nicht immer schon makroskopisch, sondern oft nur mikroskopisch erkennbar waren. Bei stärkeren Infektionen und kurzer Behandlungszeit treten Wirkungen z. T. überhaupt nicht auf, sondern nur dann, wenn Zahl und Virulenz der zur Infektion verwendeten Keime nicht allzugroß waren.

Unsere Versuche wurden in der Regel so ausgeführt, daß wir Meerschweinchen mit 1—3 mg einer Typ humanus-Kultur intraperitoneal infizierten und danach im Abstand von 1—8 Tagen die Tiere subkutan oder per os behandelten, entweder 3 mal wöchentlich oder auch täglich. Die Zahl der Behandlungen war verschieden, bis zu 20—50 Tagen ohne Pause, z. T. wurde dieser Turnus nach Pausen von einigen Tagen wiederholt. Gewöhnlich seziierten wir die Tiere, nachdem 50% der infizierten, aber nicht behandelten Kontrolltiere eingegangen waren. Außer dem makroskopischen Befund, der erhoben wurde, prüften wir mikroskopisch Netz, Milz, Leber, Lunge, Niere, Nebenniere und alle anderen Organe, an denen wir makroskopisch irgendwelche Veränderungen feststellen konnten. Bei Kaninchen gingen wir in der Weise vor, daß wir entweder intravenös den Typus bovinus injizierten und dann entsprechend intravenös, s. c. oder per os behandelten, oder aber wir injizierten die Tuberkelbazillen in die Rückenmuskulatur, incidierten diesen Herd nach einigen Tagen und führten dann eine Lokalbehandlung in der Weise durch, wie wir sie zur Auffindung der wirksamsten Anaerobiersubstanzen benutzt hatten.

In den letzten Kriegsjahren und besonders seit Kriegsende sind unsere Versuche auf diesem Gebiet infolge Mangel an geeigneten Versuchstieren praktisch zum Erliegen gekommen trotz mehrfachster Vorstellungen über die Notwendigkeit der Fortführung dieser Versuche bei der zunehmenden Tuberkuloseausbreitung in Deutschland. Versuche mit Typus humanus bei Mäusen oder Ratten führten zu keinen auswertbaren Ergebnissen. Von den bisher im Tierversuch erzielten Ergebnissen seien einige Beispiele angeführt:

Kaninchen in der Rückenmuskulatur infiziert mit Typ bovinus (6 mg pro 2 ccm). Versuch vom 10. 11. 43. Drei Tage nach der Infektion Lokalbehandlung, Dosierung je 1 Tier 50, 100, 200, 300 mg.

	Lunge	Milz	Leber	Niere	Lokalbefund
Anfangskontrollen:	+++	+	?	+	walnuß- bis apfel- große Verkäsung.
	++	?	?	?	
	++	?	?	+	"
P 307 = Be 1164					
50 mg	+++	?	?	?	"
100 mg	vorz. tot				
200 mg	(+)	0	0	0	"
300 mg	(+)	0	0	0	"
Q 335 = (Prof. KUHN) 5,5'-Dibrom-2,2'-dioxybenzil = Dibromsalizil (R. KUHN, BIRKHOFER u. MÖLLER, Ber. dtsh. chem. Ges., 76, 900) und					
Q 336 = (Prof. KUHN) 3,5'-Dijodsalicylsäure ohne Wirkung.					
P 307 = Be 1164					
50 mg	+	+	?	?	walnuß- bis apfel- große Verkäsung.
100 mg	?	?	?	+	
200 mg	0	0	0	0	"
300 mg	0	0	0	0	"

	Lunge	Milz	Leber	Niere	Lokalbefund
Endkontrollen:	++	+	?	+	wie bei den
	+(+)	+	?	++	Anfangskontrollen
	++	+	?	+	"

In dem vorstehenden Versuch war die Wirkung am lokalen Infektionsherd makroskopisch kaum nachweisbar, aber mikroskopisch an der stärkeren unspezifischen Granulationsgewebsbildung und dem geringeren Bazillengehalt erkennbar. Bei der Sektion war die geringe Generalisierung des tuberkulösen Prozesses bei den behandelten Tieren auffallend im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen.

Unter den wirksamen Verbindungen der Thiosemikarbazone fanden wir noch viele weitere, z. B. Nitroverbindungen wie P 309 = Be 1166 und die noch etwas wirksamen *p*-Nitroverbindungen.

Kaninchen-Tbc-Versuch mit Typ bovinus. Muskelinfektion (25, 10. 43)
mit 3 mg lokal behandelt 3 Tage nach der Infektion.

	Lunge	Milz	Leber	Niere	Lokalbefund
Kontrolle					
640	+++	++	?	+	ca. walnußgroßer
641	+++	+	?	+	verkäster Herd
642	+++	+	?	+	"
643	+++	+	?	+	"
644	++(+)	+	?	+	"
P 306 = Be 1163					
665 25 mg	+++	+	?	+	wie Kontrollen
666 50 mg	+++	+	?	+	"
667 100 mg	+	0	0	0	"
668 200 mg	0	0	0	0	nur kl. zentral
669 300 mg	vorz. tot				verkäster Herd
P 307 = Be 1164					
685 25 mg	vorz. tot				
686 50 mg	++(+)	++	?	+	wie Kontrollen
687 100 mg	+	?	0	0	"
688 200 mg	(+)	0	0	0	nur sehr kl. verk. H.
689 300 mg	0	0	0	0	"
P 309 = Be 1166					
710 25 mg	+++	+	?	+	wie Kontrollen
711 50 mg	+++	+	?	+	"
712 100 mg	+++	0	?	?	"
713 200 mg	++	+	?	+	"
714 300 mg	(+)	0	0	0	"

Bei den Typ humanus-Infektionen der Meerschweinchen haben wir zeitweilig versucht, subkutane Infektionen mit Lokalbehandlung resp. subkutaner und oraler Behandlung durchzuführen neben der i. p. Infektion, die wir s. c. und per os behandelten. Aber infolge Raum- und Tiermangel war diese größere Sicherheit gebende Versuchsanordnung nur ausnahmsweise einmal möglich. Bei den weitaus meisten Präparaten mußten wir uns auf die Auswertung der i. p. Infektion beschränken. Mit den bisher wirksamsten Präparaten waren bei dieser Infektion aber nicht immer schon makroskopisch deutliche Erfolge zu verbuchen; bisweilen wurden die abweichenden Reaktionen erst bei genauer histologischer Untersuchung eindrucksvoll.

Meerschweinchen-Tbc-Versuch vom 18. X. 1943. Meerschweinchen i. p. infiziert mit 1 ccm = 3 mg Kultur. Behandlung 2 Tage nach der Infektion s. c. 3 mal wöchentlich, im ganzen 6 mal. Dosierung 25, 50, 100, 200 mg.

Makroskopisch erkennbare Organbefunde:

	Netz	Milz	Leber	Lunge	
Kontrolle C 1	+	++	?	?	Bauchdeckenabszeß
Kontrolle C 3	+(+)	++	?	?	
Kontrolle C 4	+	++	+	?	
P 946 = Be 1150					
25 mg	0	0	0	0	
50 mg	0	0	0	0	Milz verwachsen.
100 mg	0	0	0	0	"
200 mg	vorzeitig spontan tot				
P 698 = Sdt 1041					
25 mg	0	0	0	0	
50 mg	0	0	0	0	
100 mg	0	0	0	0	
200 mg	0	0	0	0	
P 306 = Be 1163					
25 mg	0	0	0	0	Milzkapsel verdickt.
50 mg	0	+	0	0	
100 mg	++	(+)	0	0	
200 mg	vorzeitig tot				
P 307 = Be 1164					
25 mg	0	(+)	0	0	Milz verwachsen.
50 mg	0	+(+)	0	0	"
100 mg	0	(+)	0	0	"
200 mg	0	(+)	0	0	"
P 309 = Be 1166					
25 mg	+	(+)	0	0	
50 mg	0	(+)	0	0	
100 mg	0	0	0	0	
200 mg	0	(+)	0	0	

	Netz	Milz	Leber	Lunge
Kontrolle C 57	+++	+	+	+
Kontrolle C 58	+	++	0	0
Kontrolle C 59	+++	+	+	0
Kontrolle C 60	+	+	+	0
Kontrolle C 133	+++	++	+	0
Kontrolle C 134	+	++	+	0
Kontrolle C 135	+++	+	0	0

Um uns bei dem katastrophalen Tiermangel wenigstens eine orientierende Übersicht über die Brauchbarkeit neuer Präparate zu verschaffen, haben wir den *in vitro*-Test mehr und mehr ausgebaut, um zunächst den direkten Effekt der Substanzen in analoger Weise zu prüfen, wie wir das bei der Prüfung der Sulfonamide gegenüber anderen Keimen seit Jahren mit Erfolg getan haben.

Als Nährboden verwendeten wir den Hohnschen Eiernährboden folgender Zusammensetzung:

I. Herstellung der Kartoffelemulsion

1. In 1 Liter-Kolben kommen:

- 450 ccm Aqua dest.,
- 20 g Kartoffelmehl,
- 3 eigroße feingeschnittene Kartoffeln.

Wasserstand am Kolben markieren. Zuerst den Kolben 10 Min. lang unter ständigem Rühren mit einem Holzlöffel im kochenden Wasserbad halten. Dann 1 Stunde weiterkochen unter zeitweiligem Umrühren.

2. Auffüllen des verkochten Wassers bis zur Marke.
3. Die Kartoffelmasse mit vielen kleinen weichen Stückchen wird durch ein feines Durchschlagsieb mit einem Pistill in einen großen Mörser gedrückt und diese Prozedur wiederholt.
4. 450 ccm der dickflüssigen Masse werden abgemessen und in einen 1 Liter-Kolben gefüllt.
5. Zusatz von 50 ccm der unter II. beschriebenen, etwas modifizierten Lockemann-Lösung.
6. Zugabe von 80 ccm Glycerin.
7. Abkühlen auf 20° C.
8. Abfüllen zu 50 ccm mit einer Bauchpipette in 300ccm-Kölbchen.
9. Sterilisieren der Kölbchen 2mal 35 Min. bei 100° C.
10. Aufheben der Kölbchen im Kälteschrank.

Auf diese Weise erhält man 11 Kölbchen Grundgemisch. Es werden 300 ccm-Kölbchen verwendet, weil sich darin die Herstellung des Substrates 4 später bequem durchführen läßt.

II. Herstellung der modifizierten Lockemann-Lösung

In 45 ccm heißem Aqua dest. werden genau in der angegebenen Reihenfolge gelöst (die nachfolgende Substanz wird zugegeben, wenn die vorhergehende völlig gelöst ist):

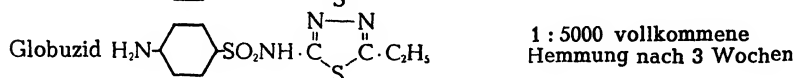
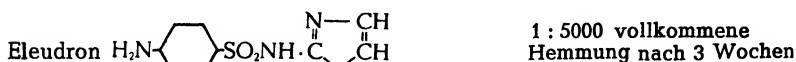
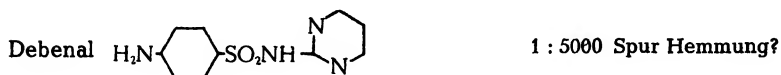
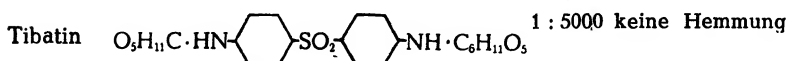
- | | | |
|------------------------|--|--------|
| 1. Asparagin | (C ₄ H ₈ O ₃ , H ₂ O) | 3,0 g |
| 2. Alanin | (C ₃ H ₇ O ₂ N) | 2,0 g |
| 3. Mononatriumphosphat | (NaH ₂ PO ₄ , H ₂ O) | 1,5 g |
| 4. Monokaliumphosphat | (KH ₂ PO ₄) | 2,0 g |
| 5. Natriumcitrat | (Na ₃ C ₆ H ₇ O ₇) 5 ^{1/2} H ₂ O) | 1,25 g |
| 6. Magnesiumsulfat | (Mg SO ₄ , 7 H ₂ O) | 1,25 g |
- (In 5 ccm Aqua dest. werden 1,25 g MgSO₄ über der Flamme gelöst und dann der übrigen Flüssigkeit zugesetzt.)
7. Ferriammonsulfat (FeNH₄SO₄, 12 H₂O) 5 mg
(250 mg werden in 5 ccm Aqua dest. unter Kochen gelöst und davon 0,1 ccm mit der Pipette zugesetzt. Die Lösung trübt sich leicht, klärt sich aber völlig nach kurzem Aufkochen.)

III. Herstellung des Einährbodens

(Substrat 4)

- Ein Kölbchen mit verkleistertem Grundsubstrat wird kräftig geschüttelt und dann in kochendes Wasser gestellt, wo es nach 10 Min. unter weiterem Schütteln wieder verflüssigt wird. Abkühlen auf 50° C.
- Unterdessen wird der Inhalt von 4 Eiern nach der üblichen Reinigung der Schalen mit Alkohol in ein steriles Pulverglas (300 ccm Inhalt) mit Glasperlen entleert und geschüttelt.
- Die Menge von 165 ccm wird in sterilem Zylinder abgemessen und in das entleerte Schüttelglas zurückgegossen. Dazu kommt der Dotter eines Eies; es wird nochmals kurz geschüttelt.
- Die Eimenge (jetzt 180—185 ccm) wird der flüssigen, abgekühlten Kartoffelemulsion in dem 300 ccm-Kölbchen zugesetzt.
- Zusatz von 5 ccm einer 0,75% wäßrigen Malachitgrünlösung (Standard Leverkusen). Gut durchmischen.
- Abfüllen des fertigen Nährsubstrates zu ca. 6 ccm in Reagenzgläser. Diese kommen zur Verhütung von Lochbildung später beim Koagulieren für 40 Minuten in den Kälteschrank.
- Das Koagulieren erfolgt in bekannter Weise.
- Zufügen von ca. 0,8 ccm natursaurer Bouillon pro Röhrchen als Kondenswasser (2). Eine solche Eicharge von ca. 240 ccm für 38—40 Röhrchen enthält 3,1% Glycerin und Malachitgrün 1:6400.

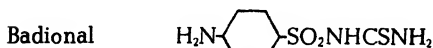
Prontalbin und Sulfapyridin zeigen auf diesem Nährboden selbst in der Verdünnung 1:1000, ja sogar bei 1:500 noch keine Hemmung. Auch die bei anderen Infektionen wirksamsten Sulfonamide zeigen gegenüber Tuberkelbazillen des Typ *humanus* keinen spezifischen Effekt, hingegen erweisen sich Eleudron und Globuzid wirksam.



Typ *bovinus*

Tibatin	1 : 5000 keine Hemmung
Debenal	1 : 5000 keine Hemmung
Eleudron	1 : 5000 vollkommene Hemmung
Globuzid	1 : 5000 vollkommene Hemmung.

Auch diese Versuche ergeben also mit aller Deutlichkeit, daß der Sulfonamide oder Sulfone allein ist, sondern des Thiazolrings resp. des Thiodiazolrings. Auch die neuesten Marfanile, die eine so hervorragende Anaerobierwirkung zeigten, reichen in ihrer Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen nicht an Sulfathiazol heran, auch das Badional (RP 2255. Fontamide) nicht, dem französische Autoren eine erhebliche Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen zuschrieben.



In dem folgenden Versuch sei an einem Beispiel gezeigt, wie wir uns bemühten, eine genauere Differenzierung des Hemmungseffektes durchzuführen:

Zeichenerklärung:

0	= kein Wachstum
+	= sehr spärliches Wachstum
++	= spärliches Wachstum
+++	= starkes Wachstum

Ablesung am:	1:3000 Präparat-Verdünnung				1:10 000 Präparat-Verdünnung			
	6. IX.	13. IX.	20. IX.	27. IX.	6. IX.	13. IX.	20. IX.	27. IX.
Prontalbin	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Sulfapyrid.	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Badional	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Marbadal	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Sulfathiazol	0	0	0	0	0	0	0	0

Nach unseren zahlreichen Versuchen kann zwar ein gewisser Hemmungseffekt auch bei Badional vorhanden sein, aber an Sulfathiazol oder Globuzid reicht er nicht heran.

In dem nachfolgenden Versuch erfolgte die Ablesung des Kulturwachstums nach 14 Tagen, 3 Wochen, 4 Wochen usw. bis zu 8 Wochen. Bei der Ablesung unterschieden wir die endgültige totale Hemmung von dem Wert, den wir 14 Tage resp. 3 Wochen usw. nach der 1. Ablesung erhielten. Auf diesen Röhrchen durfte überhaupt keine Kolonie gewachsen sein. Als vorübergehende teilweise oder dauernde teilweise Hemmung bezeichneten wir die Befunde wesentlich weniger zahlreicher Kolonien als bei den Kontrollen und die Entwicklung von Zwergkolonien gegenüber solchen normaler Größe.

Tbc-Versuch vom 20. VIII. 1943, letzte Ablesung am 14. X. 1943

		Vorübergehende totale Hemmung	Dauernde totale Hemmung	Vorübergehende teilweise Hemmung	Dauernde teilweise Hemmung
O 278 =	Be 1150	1 : 100 000	1 : 1 000	1 : 100 000	1 : 50 000
P 306 =	Be 1163	1 : 100 000	1 : 1 000	1 : 100 000	1 : 25 000
P 307 =	Be 1164	1 : 100 000	1 : 1 000	1 : 100 000	1 : 50 000
P 698 =	Sdt 1041	1 : 100 000	(1 : 25 000?) 1 : 10 000	1 : 100 000	1 : 100 000

Tbc-Versuch vom 2. IX. 43, vorläufige letzte Ablesung am 14. X. 43.
Geprüft bis zu Verdünnungen 1 : 40 000.

		Vorübergehende totale Hemmung	Dauernde totale Hemmung	Vorübergehende teilweise Hemmung	Dauernde teilweise Hemmung
Sulfathiazol-Na		1 : 40 000	1 : 5 000	1 : 40 000	1 : 10 000
O 278 =	Be 1150	1 : 40 000	1 : 1 000	1 : 40 000	1 : 10 000
P 306 =	Be 1163	1 : 40 000	1 : 1 000	1 : 40 000	1 : 20 000
P 307 =	Be 1164	1 : 40 000	1 : 1 000	1 : 40 000	1 : 40 000
P 309 =	Be 1166	1 : 40 000	1 : 1 000	1 : 40 000	1 : 40 000

In Deutschland können Versuche infolge Mangel an Versuchstieren und Futter seit langem nicht mehr in einer erfolgversprechenden Weise fortgesetzt werden; da aber unsere Ergebnisse nunmehr aus unseren Protokollen seit vielen Monaten auch im Ausland be-

kannt sind und dort im Anschluß an unsere früheren Ergebnisse die Arbeit weitergeführt wurde, ist zu hoffen, daß unter günstigeren Vorbedingungen eines Tages auch ein gegenüber Tuberkulose vollwirksames Präparat gefunden wird. Mit den bisher vorhandenen Substanzen habe ich schon früher zu einem orientierenden Stichversuch in der Klinik geraten (s. Chemotherapie bakterieller Infektionen, 3. Auflage, Verlag Hirzel 1944, S. 183) und zwar mit Dosen, die für den Patienten sicher unschädlich sind. Man scheint jedoch bisher in der Praxis von der Möglichkeit, durch lange verabreichte kleine Dosen von Sulfathiazol oder den anderen wirksamen Substanzen einen Einfluß auf den tuberkulösen Prozeß auszuüben, noch keinen Gebrauch in größerem Umfange gemacht zu haben. Jedenfalls sind mir bisher überzeugende Ergebnisse einer günstigen Beeinflussung tuberkulöser Prozesse nicht bekannt geworden außer einigen Tbc-Meningitis-Fällen, bei denen das Leben offenbar verlängert wurde, wenn auch keine endgültige Heilung erzielt werden konnte. Lokale oder orale Anwendung der genannten Thiosemicarbazone allein oder mit Eleudron zu gleichen Teilen scheint Lupusveränderungen zuweilen günstig beeinflußt und bei Operationen verkäster Drüsen, lokal angewandt, Fistelbildung verhindert zu haben. Erfahrungen auf breiter Basis mit noch besser wirksamen Substanzen bleiben vorerst noch abzuwarten, aber ein Versuch, frische spezifische Infiltrate durch lange dargereicherte kleine Sulfathiazolgaben oder Darreichung anderer wirksamer Verbindungen zu beeinflussen, scheint doch nicht ganz nutzlos zu sein. Daß bei der voraussichtlich notwendigen langen Behandlungszeit mit kleinen, von den Patienten gut vertragenen Dosen Urin und Blutbild laufend zu kontrollieren sind, dürfte selbstverständlich sein.

Es war interessant, auch solche Thiosemicarbazone zu studieren, die zusätzlich eine Sulfongruppe enthielten. Diese Verbindungen, z. B. Be 1374 = R 874, zeigten bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den bisher genannten Thiosemicarbazonen.

Eine Prüfung der sulfonhaltigen Verbindung Be 1374 im Vergleich mit den vorhergenannten im Tierversuch, hatte folgendes Ergebnis:

Versuch vom 21. XII. 44. Meerschweinchen mit 3 mg Typ humanus-Kultur (Stamm Karlshorst) i. p. infiziert. Behandlung zum 1. Mal 24 Stunden nach der Infektion, ferner am 27., 29., 31. XII. und 2. I. 45. Sektion am 16. I.

	Netz	Schwarzfärbung des Netzes	Milz	Leber	Lunge
Kontrollen:	+++	+	+	+	+
B 1 tot am 13. I.	+++	+	?	?	?
B 2 tot am 16. I.	++(+)	+	+	?	?
B 3 tot am 16. I.	++(+)	+	+	?	?
B 4 tot am 10. I.	+++	+	++	?	?

		Netz	Schwarzfärbung des Netzes	Milz	Leber	Lunge
R 874 = Be 1374						
B 23	50 mg per os	++	+	+	?	?
B 24	100 mg	++(+)	+	+	+	?
B 25	250 mg vorz. tot					
B 26	500 mg	?	0	?	?	?
B 27	750 mg	++	+	+	?	?
B 28	1 g	(+)	0	?	?	?

Schwarzfärbung des Netzes infolge Tuschezusatz zur Kultur.

Versuch vom 25. XI. 44. Kaninchen mit Typ bovinus in der Rückenmuskulatur infiziert. Lokalbehandlung 2 Tage nach der Infektion.

		Lunge	Milz	Leber	Niere	Lokalbefund
Kontrollen:						
642		++	?	?	+	walnußgr. verkäster Herd
644		++	?	?	+	haselnußgr. verkäster Herd
645		+(+)	?	?	+	fast walnußgr. verk. Herd
646		++	?	?	+	gut haselnußgr. verk. Herd
647		(+)	?	?	+	fast walnußgr. verk. Herd
P 698 = Sdt 1041						
435	100 mg	++	+	?	+	fast walnußgr. verk. Herd
436	100 mg	0	0	0	0	etwa haselnußgr. verk. Herd
437	200 mg	0	0	0	0	etwa haselnußgr. verk. Herd
438	200 mg	(+)	0	0	0	etwa haselnußgr. verk. Herd
439	400 mg	(+)	0	0	0	stecknadelkopfg. verk. Herd
440	400 mg	(+)	0	0	0	haselnußgr. verkäster Herd
441	500 mg	0	0	0	0	haselnußgr. verkäster Herd
442	500 mg vorz. tot					
443	1 g	0	0	0	0	erbsengr. verkäster Herd
444	1 g	0	0	0	0	Eiterungsherd?
445	2 g vorz. tot					
446	2 g vorz. tot					
Q 242 = Sdt 1075						
447	100 mg	0	0	0	0	reiskorngr. verkäster Herd
448	100 mg	0	0	0	0	fast haselnußgr. verk. Herd
449	200 mg	0	0	0	0	etwa haselnußgr. verk. Herd
450	200 mg	0	0	0	0	erbsengroßer verkäster Herd
451	400 mg vorz. tot					
452	400 mg	0	0	0	0	fast haselnußgr. verk. Herd
453	500 mg vorz. tot					
454	500 mg	0	0	0	0	reiskorngr. verkäster Herd
455	1 g	0	0	0	0	fast haselnußgr. verk. Herd

		Länge	Milz	Leber	Niere	Lokalbefund
456	1 g	0	0	0	0	Eiterungsherd, Verkäsung?
457	2 g	0	0	0	0	kein deutl. Verkäsungsherd
458	2 g	(+)	0	0	0	reiskorngr. verkäster Herd
R 874 = Be 1374						
507	100 mg	(+)	0	0	0	erbsengroßer verk. Herd
508	100 mg vorz. tot					
509	200 mg	0	0	0	0	erbsengroßer verk. Herd
510	200 mg	0	0	0	0	reiskorngr. verk. Herd
511	400 mg	0	0	0	0	fast erbsengr. verk. Herd
512	400 mg	0	0	0	0	fast erbsengr. verk. Herd
513	500 mg vorz. tot					
514	500 mg vorz. "					
515	1 g vorz. "					
516	1 g	0	0	0	0	fast erbsengr. verk. Herd
517	2 g	0	0	0	0	reiskorngr. verk. Herd
518	2 g	(+)	0	0	0	Vereiterungsherd?
P 307 = Be 1164						
579	50 mg	(+)	+	?	?	fast walnußgr. verk. Herd
580	50 mg	+	+	?	?	fast walnußgr. verk. Herd
581	100 mg	+	?	?	?	fast walnußgr. verk. Herd
582	100 mg	+	?	?	?	fast walnußgr. verk. Herd
583	200 mg vorz. tot					
584	200 mg vorz. "					
585	300 mg	0	0	0	0	erbsengroßer verk. Herd
586	300 mg	0	0	0	0	walnußgroßer verk. Herd
587	400 mg vorz. tot					
588	500 mg	0	0	0	0	erbsengroßer verk. Herd

Dieser Versuch zeigt den Vergleich der bei Tbc am besten wirksamen Substanzen bei lokaler Applikation bei Typ bovinus-Infektionen des Kaninchens. Man sieht, daß bei den wirksamen Präparaten die spezifischen tuberkulösen Prozesse an der Infektionsstelle kleiner bleiben; bei den Kontrollen waren die käsigen Einschmelzungsherde in diesem Versuch durchschnittlich fast walnußgroß, bei den mit wirksamen Substanzen behandelten Tieren hingegen meist reiskornbis erbsengroß. Noch wichtiger aber ist, daß bei den erkrankten und behandelten Tieren die Generalisation des tuberkulösen Prozesses in der Lunge weitgehend herabgesetzt resp. sogar ganz verhindert wurde.

Die Wirksamkeit der Thiosemicarbazone geht nicht verloren, wenn die ungesättigte Gruppierung: $-\text{CH}=\text{N.NHCSNH}_2$ durch Hydrierung übergeführt wird in die gesättigte Gruppierung $-\text{CH}_2-\text{NH.NHCSNH}_2$. Dies geht aus dem folgenden Vergleich zwischen Präparat Sdt 1041 = P 698 und der hydrierten Verbindung M 1862 = S 483 hervor:

Märschweinchen-Versuch vom 4. 4. 46. I. p. infiziert, Typ humanus, Stamm Karlsruhe, mit Iusenezusausz. Behandelt am 5., 6., 8., 9., 10., 11., 12., 14., 15., 16. IV. Seziert am 14. VI. 1946.

	Makroskopische Befunde:				Mikroskopische Befunde:					
	Netz	Milz	Leber	Niere	Netz	Milz	Leber	Niere		
Kontrolle 5757 u. a.	++	++	?	++	?	Epitheloid-Knöt. und Nekrosen, Bazillen +.	Epith.-Knöt. u. ausgedehnte Nekrosen.	Verfettung, Epitheloidknöt. und Nekrosen.	+	o. B.
Sdt. 1041 = P 698 (Tb I)						Einschmelzungs-herde m. Bazillen.	Nur einzelne miliare Knöt.	Einzelne miliare Knöt.	+	o. B.
5767 100 mg	+(+)	?	0	++	0	entsprechend.	o. B.	entsprechend.	+	o. B.
5768 100 mg	+(+)	?	0	++	0	Nur eine kleine Nekrose.	Keine Epitheloidknöt.	Keine Epitheloidknöt.	0	o. B.
5769 100 mg	?	?	0	0	0	Eingewebe kl. abscheßartige Herde. Keine Epitheloidknötchen. Nur sehr spärlich Bazillen.	Einzelne Epitheloidknötchen	Einzelne Epitheloidknötchen.	+	o. B.
5770 300 mg	+(+)	?	0	(+)	0	Granulationsgewebe. Abscheßartige Einschl. Keine Epitheloidknötchen.	Einige atypische Epitheloidknötchen.	Einige atypische Epitheloidknötchen.	(+)	o. B.
5771 300 mg	+(+)	?	0	+	0	Nur 1 atypisches Knöt. Keine Baz. Keine Nekrose.	Verfettung. Keine Epith.-Knöt.	o. B.	o. B.	o. B.
5772 300 mg	?	?	0	0	0	Keine Nekrose. Keine Epitheloidknötchen. 1 Riesenzelle. Keine Baz.	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.
5773 500 mg	?	?	0	0	0	Histiozyten. 1 kleine Nekrose. Keine Bazillen.	o. B.	In einigen Leberzellen etwas Fett. k. Epith.-Knöt.	o. B.	o. B.
5774 500 mg	+	?	0	0	0	Nur einz. Histioz. Keine Nekrose. Keine Bazillen.	o. B.	entsprechend.	o. B.	o. B.
5775 500 mg	?	?	0	0	0					

Meerschweinchen-Versuch vom 4. IV. 1946. I. p. infiziert, Typ humanus, Stamm Karlshorst.
Behandelt am 5., 6., 8., 9., 10., 11., 12., 14., 15., 16. IV. Seziert am 14. VI. 1946.

		Makroskopische Befunde:					Mikroskopische Befunde:				
		Netz	Milz	Leber	Lunge	Niere	Netz	Milz	Leber	Lunge	Niere
Präparat M 1862 (= S 483)											
5793	300 mg	schwarz gefärbt sonst o. B.	mit Um- gebung verwach- sen.	o. B.	o. B.	o. B.	Kleine abge- kapselte Ein- schmelzungs- herde, keine Bazillen.	o. B.	Verteilte Leberzellen, sonst o. B.	+	
5794	500 mg	schwarz gefärbt +	? verwachs.	o. B.	o. B.	o. B.	Einzelne kleine Einschmelzungs- herde in Narben- gewebe einge- schlossen. Keine Epitheloidknötchen. Keine Bazillen.	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.
5795	500 mg	schwarz gefärbt, sonst o. B.	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.	Nur kleine Hi- stiozytenherde, sonst o. B. Keine Bazillen.	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.

Das Reduktionsprodukt von Tb. I, M 1862 (= S 483) zeigt im Tierversuch also keine bessere Wirkung als Tb. I, obwohl in vitro seine Wirkung etwas über der des Tb. I liegt und die Verträglichkeit etwas besser ist.

Schon ein praktischer Versuch mit Sulfathiazol (Eleudron, Cibazol) würde sich auf alle Fälle lohnen, sowohl bei den Infektionen des Menschen mit dem Typus humanus und bovinus, als auch bei den Tuberkulosen der Haustiere, einschließlich der Infektionen mit dem Typus gallinaceus, wenn es nur gelingt, die Konzentrationen von 1:25.000, besser noch 1:10.000 oder gar 1:5000 für längere Zeit in den infizierten Geweben aufrechtzuerhalten. Bei diesen Konzentrationen verhindert Sulfathiazol mit großer Sicherheit das Wachstum der verschiedenen Formen der Tuberkelbazillen auch bei schon recht starker Keimeinsaat. Vielleicht sind sogar schon kleinere Konzentrationen ausreichend, um den Körper in seinen Abwehrfunktionen wirksam zu unterstützen.

Versuch mit Typ humanus vom 27. II.

Ablebung am:	1:5000			1:10000		
	13. III.	20. III.	27. III.	13. III.	20. III.	27. III.
Kontrollen:	++(+)	+++	+++	++(+)	+++	+++
Eleudron-Na	0	0	0	0	0	0
Typ bovinus						
Kontrollen:	++(+)	+++	+++	++(+)	+++	+++
Eleudron-Na	0	0	0	0	0	0
Typ gallinaceus						
Kontrollen:	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Eleudron-Na	0	0	0	0	0	0

Um die beim tuberkulösen Menschen notwendigen Konzentrationen der genannten wirksamen Präparate zu erzielen, müssen kleine Dosen für lange Zeit verabreicht werden, nach den experimentellen Erfahrungen, am besten wochen- oder monatelang, um Wirkungen zu erzielen. Nicht die höchsten verträglichen Dosen sind hier die wirksamsten, sondern vielmehr die kleinsten, optimal verträglichen, aber eben noch wirksamen Dosen, vor allem im Beginn der Behandlung, um jede den Organismus schädigende zu starke Tuberkulinausschüttung zu vermeiden, die im Gefolge der Zerstörung der Tuberkelbazillen auftreten muß. Bei jeder erhöhten Fieberreaktion sollte man die kleinen Dosen vorübergehend noch weiter herabsetzen. Zur Einleitung der Behandlung beim Erwachsenen würde ich keine höheren Dosen der genannten Präparate als 1 mal, resp. 2 mal 0,25 g täglich empfehlen, von den wirksamen Thiosemicarbazonen sogar nur 1 mal resp. 2 mal 0,05 oder 0,1 g.

Ob das Sulfathiazol oder andere verwandte, hier beschriebene, im Tierversuch wirksame Derivate indessen eine Wirkung entfalten, die schon für die Klinik wertvoll ist, steht noch nicht ganz fest. Wieviele Jahre unendlicher Arbeit dazu gehören, bis so eindeutige Ergebnisse vorliegen, wie sie heute mit den Sulfonamiden in der Klinik bei Streptokokken-Infektionen, der Pneumonie, der Meningitis

epidemia, der Ruhr und vielen anderen Krankheiten erzielt werden, wird dem Fernerstehenden immer verborgen bleiben.

Die Ansicht, daß nur das Präparat da sein müsse, um einen Tierversuch und dann schließlich noch einen Versuch in der Klinik durchführen zu können, ist so irreleitend, daß viele glauben, berufen zu sein, aber dann nur Verwirrung stiften, statt Ordnung zu bringen. Nur allersorgfältigste Beobachtung und Auswertung des Tierversuchs in Zusammenarbeit mit den erfahrensten Klinikern bringt schließlich eine gewisse Weiterentwicklung, wofür die Entwicklung der bisherigen Chemotherapie der Anaerobierinfektionen und der Tuberkulose ein Beispiel gibt. Nur derjenige, der sich eingehend mit der Entwicklung auf diesen Gebieten beschäftigt, wird sehen, wieviele Irrwege und Fehlschlüsse infolge ungenügend beobachteter Experimente und falscher Deutungen möglich waren. Nachher, wenn endlich der Weg zum klaren Erfolg geführt hat, sieht alles sehr einfach aus. Das Einfache und Klare herauszuschälen, bis es für alle untrüglich sichtbar ist und dem leidenden Menschen hilft, ist das Ziel der wahren experimentellen medizinischen Forschung in Zusammenarbeit mit der Chemie einerseits und der Klinik andererseits.

Versuchen wir noch einmal kurz und übersichtlich zusammenzustellen, was wir bisher über die experimentellen Erfahrungen mit der Chemotherapie der Tuberkulose sagen können, um den Klinikern die ersten Fingerzeige zu geben, auf denen sie aufbauen können, so sind es folgende Tatsachen:

1. Nicht alle Sulfonamide oder Sulfone lassen eine spezifische Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen erkennen, sondern nur ganz bestimmte, die Thiazol- und Thiodiazolverbindungen.
2. Der Effekt gegenüber den Tuberkelbazillen beruht also nicht auf der Anwesenheit der Sulfonamid- oder Sulfongruppe, sondern auf der Thiazol- resp. Thiodiazol-Komponente.
3. Außer den Thiazol- und Thiodiazol-haltigen Sulfonamiden zeigen dementsprechend auch Sulfonamid-freie Thiosemicarbazone eine spezifische Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen.
4. Die direkte Wirkung der Thiazole, Thiodiazole und Thiosemicarbazone ist sowohl gegenüber den Tuberkelbazillen des Typus humanus wie auch gegenüber dem Typus bovinus und Typus gallinaceus nachweisbar.
5. Die direkte Angriffswirkung ist im Tierversuch nachweisbar
 - a) bei lokaler Anwendung,
 - b) bei parenteraler Darreichung,
 - c) bei oraler Darreichung.

Unter der Darreichung der wirksamen Substanzen treten im histologischen Bild andere unspezifische Reaktionen auf. Die Generalisierung des tuberkulösen Prozesses kann bei optimalen Dosen vielfach ganz verhindert werden.

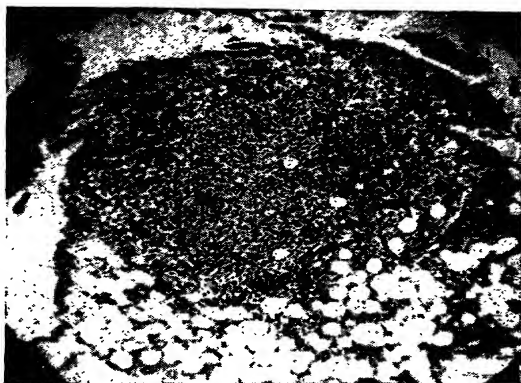


Abb. 1. Meerschweinchen Tbc.-Versuch vom 4. 4. 46. Kontrolle, infiziert mit Typ human. intraperitoneal. Epitheloidknötchen mit Riesenzellen.
Vergr. 1 : 80



Abb. 2. Meerschweinchen Tbc.-Versuch vom 4. 4. 46. Meerschweinchen infiziert mit Typ human. i. p., behandelt mit P698, (TbI) 300 mg. Kleiner Einschmelzungsherd mit zahlreichen Leukocyten, umgeben von einer Bindegewebskapsel.
Vergr. 1 : 40



Abb. 3. Meerschweinchen Tbc.-Versuch vom 4. 4. 46. Infiziert mit Typ human. i. p., behandelt mit P 698 (Tb I), 100 mg. Atypisches Granulationsgewebe mit tuschespeichernden Histiocyten.
Vergr. 1 : 80

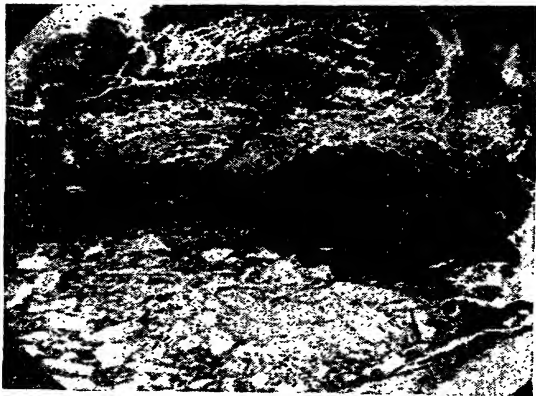


Abb. 4. Meerschweinchen Tbc.-Versuch vom 4. 4. 46. Infiziert mit Typ human., behandelt mit P 698 (Tb I), 300 mg s. c. Nur kleinste Einschmelzungsherde, in denen massenhaft tuschespeichernde Histiocyten vorhanden sind. Daneben einzelne tuschegespeicherte Histiocyten diffus im Bindegewebe.
Vergr. 1 : 80

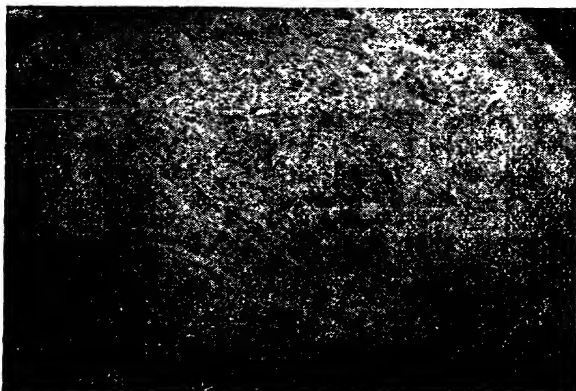


Abb. 5. Meerschweinchen Tbc.-Versuch vom 4. 4. 46. Infiziert mit Typ human., behandelt mit P 698 (Tb I), 500 mg. s. c. Sehr zartes Granulationsgewebe ohne Epitheloidknötchen, einzelne Riesenzellen.
Vergr. 1 : 80

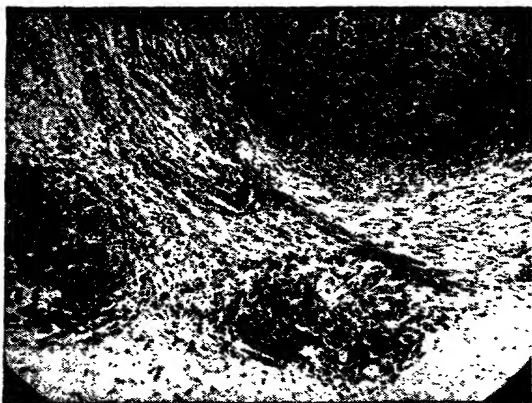


Abb. 6. Meerschweinchen Tbc.-Versuch vom 4. 4. 46. Infiziert mit Typ human., behandelt mit S 483, 500 mg. s. c.; (das Präparat S 483 ist das Reduktionsprodukt von Präp. Tb I/698). Kleine Einschmelzungsherde mit massenhaft tuschegespeicherter Histiocyten. Stellenweise Ansammlungen tuschegespeicherter Histiocyten ohne jede Einschmelzung.
Vergr. 1 : 80

Es wird nunmehr die Aufgabe erfahrener Kliniker sein, anhand der experimentell erarbeiteten Unterlagen festzustellen, ob, wie bei den anderen Infektionskrankheiten, mit den sulfonamidhaltigen Thiazolen oder Thiodiazolen resp. mit geeigneten Thiosemicarbazonen auch auf bestimmte tuberkulöse Prozesse des Menschen ein günstiger Einfluß ausgeübt werden kann*).

Anmerkung: Weitere Angaben über die Durchführung meiner Versuche finden sich in: DOMAGK und HEGLER „Chemotherapie bakterieller Infektionen“, 3. Aufl., S. Hirzel, Leipzig 1944, Dtsch. med. Wschr. 1947; DOMAGK, Pathologische Anatomie und Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Thieme, Stuttgart 1947. Naturwissenschaften 1946, H. 10, S. 315; über praktische Ergebnisse mit Thiosemicarbazonen bei Hauttuberkulosen, vgl. MONCORPS und KALKOFF: Vorläufige Ergebnisse einer Chemotherapie der Hauttuberkulose, Med. Klinik 1947, H. 21, S. 812.

*) Seit Einreichung des Manuskriptes ist sichergestellt, daß einige Thiosemicarbazone einen günstigen Einfluß auf den Verlauf des Haut- und Schleimhautlupus, sowie der Kehlkopf- und Darmtuberkulose und einige andere Tuberkuloseformen des Menschen ausüben. Ob es sich um endgültige Heilungen handelt, kann heute noch nicht entschieden werden.

XVI. EXPERIMENTELLE CHEMOTHERAPIE DER LEPRA UND DER TUBERKULOSE

von

TH. WAGNER-JAUREGG

Frankfurt am Main

1. Chaulmoograsäure und ihre Derivate

Grundlage der Chemotherapie der Lepra bilden seit langem die natürlichen cyclischen Fettsäuren des Chaulmoograöles und ihre Abkömmlinge, worüber eine ausführliche literarische Darstellung von SCHLOSSBERGER (1937, 1938) existiert. Auch bei Tuberkulose wurden schon früher mit diesen Verbindungen gelegentlich Heilversuche unternommen, deren Erfolg als negativ oder zweifelhaft bezeichnet werden mußte.


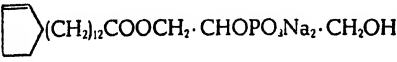
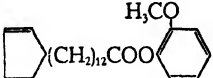

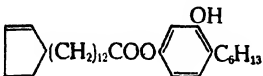
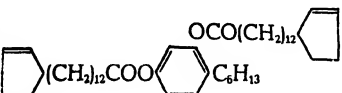

Bezüglich des Lepratestes ist zu bemerken, daß die in die Humantherapie eingeführten Chaulmoograsäure-Präparate, wie der Äthylester (Antileprol) und der besser verträgliche Benzylester (Antileprol B) bei Rattenlepra keine oder nur eine eben angedeutete Wirkung erkennen lassen. Es ist daher damit zu rechnen, daß Substanzen von geringerer oder der gleichen Wirkung wie Antileprol im Tierversuch überhaupt nicht erkennbar sind. Das ist ein geringer Schaden, weil kein Verlangen nach schwächer wirkenden Präparaten besteht, da die bisher gebräuchlichen Mittel in der Behandlung Lepröser gerade das Minimum an Heileffekt ergeben, was man von einem Arzneimittel verlangen kann.

Im Tierversuch (Rattenlepra) erwiesen sich nach Untersuchungen von KUDICKE am Georg-Speyer-Haus in Frankfurt a/M.¹ folgende Ester der Hydnocarpus- bzw. Chaulmoograsäure dem Äthyl- bzw. Benzylester überlegen: der *p*-Isopropylbenzylester, Glykolzimtsäureester, Glykolsäurechaulmoogroyl ester (Präparate von BURSCHKIES) und das wasserlösliche Monochaulmoogroyl-glycerinphosphorsäure Natrium (WAGNER-JAUREGG und ARNOLD^{2, 11}), welches chemisch dem „Chaulphosphate“ der Elli Lily-Comp., Indianapolis, nahesteht, dessen Wirksamkeit bei Rattenlepra EMERSON, ANDERSON und LEAKE festgestellt hatten. SCHOLTEN bezeichnet in seiner Wirkung als gut auch den Chaulmoograsäureallylester.

PRIGGE (1937) konnte bei Tuberkulose am Meerschweinchen einen bescheidenen therapeutischen Erfolg mit den Benzylestern der Gesamtfettsäuren des Chaulmoograöles (Antileprol By „Bayer“) feststellen. Auch an der experimentellen Lungentuberkulose des Kaninchens erzielten JOTTEN und REPLOH (1940) mit Antileprol einen therapeutischen Effekt. Von klinischer Seite machte ALWENS 1937 günstige Angaben über die Behandlung menschlicher Lungentuberkulose mit Antileprol.

Über die Wirksamkeit einiger weiterer Ester der Chaulmoograsäure bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose gibt Tabelle 1 Auskunft (WAGNER-JAUREGG¹⁴). Zu ihrer richtigen Beurteilung muß betont werden, daß bei der gewählten Versuchsanordnung und den bisher verfügbaren Substanzen niemals mehr als eine recht geringe Beeinflussung des Krankheitsverlaufes beobachtet werden konnte; auch das in Amerika gegen Tbc als wirksam befundene Promin sowie Tibatin ließen hier nur spurenweise Beeinflussung der Meerschweinchen-Tbc erkennen.

Tabelle 1^{1a}

Substanz Nr.	Formel	Name der Verbindung ^{1b}	Prüfungsergebnis ²
VI		Chaulmoograsäure- $[\beta\text{-}\Delta^2\text{-cyclopent-nyläthy}]$ -ester ³	Subcutan vielleicht Spur Wirkung; peroral wirkungslos.
VII		α -Chaulmoogroyl- β -glycerinphosphorsäur. Natrium ⁴	Subcutan und intravenös etwas wirksam
VIII		Chaulmoograsäureester des Guajakols ⁵	Subcutan vielleicht Spur wirksam; peroral unwirksam
IX		Chaulmoograsäureester des <i>p</i> -Chlor- <i>m</i> -kresols ⁶	Subcutan Spur wirksam (Hautnekrosen); intravenös wirkungslos
X		Prim. Chaulmoograsäureester des 4- <i>n</i> -Hexylresorcins ⁶	Subcutan etwas wirksam. Intravenös ger. Verzögerung der Absterbegeschwindigkeit
XI		Sekundärer Chaulmoograsäureester des 4- <i>n</i> -Hexylresorcins ⁶	Subcutan Spur wirksam. Intravenös wirkungslos
XII		Rhodandihydrochaulmoograsäure-äthylester ⁷	Vielleicht Spur Wirkung

Klinisch wurde nur das Natriumsalz des β -Glycerinphosphorsäureesters der Chaulmoograsäure geprüft. Bei intramuskulärer Verabreichung ist die Allgemeinverträglichkeit gut. An 14 Tuberkulosekranken der Universitätsklinik Leipzig konnte kein wesentliches Resultat erzielt werden. Da es sich aber um schwere, sogen. Asylierungsfälle handelte, waren die Erfolgsaussichten von vornherein geringe⁸. Es erscheint aber durchaus berechtigt, auch andere Verbindungen der Tabelle 1 an geeigneten Fällen tuberkulöser Infektionen zu erproben. Besonders der primäre Chaulmoograsäureester des 4n-Hexylresorcins verdient in dieser Hinsicht Beachtung. Im Tierversuch betrug die durchschnittliche Lebensdauer der mit diesem Präparat behandelten Tiere 87 Tage, die der unbehandelten Kontrollen 73 Tage, die Verlängerung der Lebensdauer demnach 2 Wochen (19%).

2. Natürliche unverzweigte Fettsäuren und verzweigte synthetische Fettsäuren

Einige der natürlichen Fettsäuren mit einer Kettenlänge von um 10 Kohlenstoffatomen (Caprinsäure) entfalten nach IJIMA (1935) in vitro bakteriostatische Eigenschaften gegenüber Tuberkelbazillen. Vollständige Entwicklungshemmung durch die Natriumsalze der n-Nonylsäure (C_9), Caprinsäure (C_{10}) und Undecylsäure (C_{11}) wird, ebenso wie bei Chaulmoograsäure, in einer Verdünnung von 1:5000 erreicht (KUSTER und WAGNER-JAUREGG 1944; PRIGGE²). Diesen Befunden entsprechen Beobachtungen von FRANKE und SCHILLINGER, wonach sich die mittleren gesättigten Fettsäuren (C_{10} — C_{14}) in bestimmten Konzentrationen atemungshemmend gegenüber Tuberkelbazillen erweisen, während die niederen und höheren Fettsäuren die Atmung steigern. Diese Wirkung ist aber wohl nicht als besonders spezifisch in bezug auf säurefeste Bazillen anzusehen, da sie in gewissem Maße auch bei anderen Mikroorganismen zu finden ist.

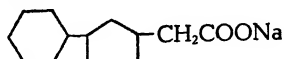
Spezifischer ist dagegen die Hemmung des *Mycobact. leprae* durch synthetische, verzweigte Fettsäuren mit einem Gehalt um 15-18 Kohlenstoffatomen, die ADAMS, STANLEY und Mitarbeiter 1927-1932 in Amerika darstellten und prüften. Nennenswerte therapeutische in vivo-Effekte von Derivaten dieser Fettsäuren sind aber nicht bekannt geworden. Auch mit einigen von WAGNER-JAUREGG und ARNOLD 1939 hergestellten Äthyl- und Benzylestern von Adams-Säuren konnte bei Rattenlepra keine Verzögerung der Leprommentwicklung erreicht werden. Da die zugrundeliegenden Adamsäuren in vitro nicht wesentlich stärker bakteriostatisch sind als Chaulmoograsäure, und deren Derivate bei Rattenlepra ebenfalls kaum einen Einfluß erkennen lassen, bestätigt dieses Ergebnis die Erwartungen.

Bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose waren in unseren Versuchen z. B. der Cyclohexylmethylcyclohexyläthyl-essigsäure-benzylester und der Di-*n*-heptyl-essigsäure-benzylester unwirksam. Nur der Cyclohexyläthyl-*n*-octyl-essigsäurebenzylester ergab eine geringe Verlängerung der durchschnittlichen Lebensdauer der behandelten Tiere im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen (Differenz: + 16,5%; PRIGGE 1941).

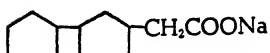
Synthetische, cyclische Fettsäuren, die im Reagenzglas wesentlich tuberkulostatischer als Chaulmoograsäure sein sollen, wurden kürzlich von EM-MART in Amerika beschrieben. Ihre Na-Salze besitzen die Konstitution:



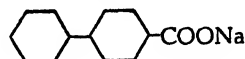
Natrium-3-amyl-cyclopentan-carboxylat



Natrium-3-cyclohexyl-cyclopentylacetat



Natrium-3-cyclopentyl-cyclopentylacetat



Natrium-4-cyclohexyl-cyclohexan-carboxylat.

3. Derivate des Chaulmoogryl- und Dihydrochaulmoogrylalkohols

Von diesen waren in der Literatur bereits früher eine größere Anzahl beschrieben, es lagen aber kaum Angaben über ihre chemotherapeutischen Eigenschaften vor. Durch die Untersuchungen von KUDICKE und von SCHOLTEN wurden als wirksam bei Rattenlepra erkannt: die Ester des Chaulmoogrylalkohols mit Zimtsäure, *p*-Methoxy-zimtsäure, Ölsäure und Ricinolsäure, der Cinnamoyl-glykolsäure-chaulmoogrylester, Cinnamoyl-mandelsäure-chaulmoogrylester, Cinnamoyl-salicylsäure-chaulmoogrylester, Zimtsäure-dihydrochaulmoogrylester und Ölsäure-dihydrochaulmoogrylester. Die letzten beiden Substanzen beweisen, daß die therapeutische Wirkung der Chaulmoograpräparate nicht notwendig an die Doppelbindung im Fünfring geknüpft ist (BURSCHKIES^{9, 10}). Zum gleichen Ergebnis gelangten auch BUU-HOI und Mitarbeiter bei ihren Versuchen in Frankreich.

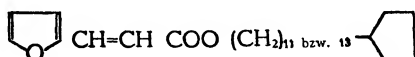


Der Zimtsäurechaulmoogrylester wurde von KUDICKE wegen seiner besonders deutlich

antileprösen Wirkung bei der Chemotherapie der Rattenlepra als Standardpräparat verwendet. Da die pharmakolo-

gische Prüfung der Substanz an Mäusen, Ratten und Katzen eine lokal und allgemein sehr gute Verträglichkeit ergab, wurde sie zur klinischen Erprobung ausgewählt. Auch beim Menschen verliefen intramuskuläre und intragluteale Injektionen anstandslos. Die Vorprüfung an 6 Leprafällen zeigte ein therapeutisch günstiges Bild. Zur endgültigen Beurteilung wurde das Präparat 1939 vom Werk Elberfeld der I. G. Farbenindustrie an ein großes Leprosorium in Britisch-Indien abgegeben. Infolge des Krieges ist uns das Ergebnis dieser Untersuchung bisher nicht bekannt geworden.

Nach BUU-HOI und CAGNIANT wurde der Zimtsäureester des Dihydrohydnocarpus- bzw. Dihydrochaulmoogrylalkohols, ferner dessen Phenylpropionsäureester und β -Furylacrylsäureester



mit einigem Erfolg in die Lepratherapie eingeführt, während der gesättigte Phenylpropionsäureester kaum aktiv ist. Den bisher benutzten Chaulmoograverbindungen sollen diese Präparate besonders bei der Behandlung der Nervenlepra und der zugleich an Tuberkulose leidenden Leprösen erheblich überlegen sein. Zur klinischen Prüfung an Leprösen wandten FLANDIN und BASSET die 10proz. Lösung des Dihydrochaulmoogrylcinnamats in dihydrochaulmoograsaurem Äthyl an.

Nach BUU-HOI und RATSUMAMANGA hemmt das gleiche Gemisch auch bei der experimentellen Meerschweinchentuberkulose den Krankheitsverlauf und setzt die Absterbegeschwindigkeit herab, besonders dann, wenn die Tiere gut mit Vitamin C versorgt werden. Auch bei gewissen Fällen von menschlicher lokaler Tuberkulose (Adenitis) sollen günstige Ergebnisse vorliegen.

Mit dem Zimtsäureester des Chaulmoogrylalkohols konnte an der Meerschweinchentuberkulose jedoch bei den in Deutschland durchgeführten Versuchen keine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes erreicht werden. Von Derivaten des Chaulmoogrylalkohols ließen lediglich chaulmoogrylphosphorsaures Natrium und der Cyclopentylessigsäurechaulmoogrylester (subcutan und peroral) vielleicht die Spur einer günstigen Wirkung bei der experimentellen Tuberkulose des Meerschweinchens erkennen. Nach BUU-HOI und CAGNIANT sollen auch der *p*-Nitrobenzoesäureester des Dihydrohydnocarpyl- und Dihydrochaulmoogrylalkohols sich gegen den KOCHbazillus wirksam gezeigt haben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß unter den von uns untersuchten Verbindungen sich die Mehrzahl der gegen die Tuber-

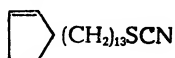
kulose des Meerschweinchens wirkenden von der Chaulmoograsäure ableitet, während die Rattenlepra besser von Derivaten des Chaulmoogrylalkohols beeinflussbar ist.

Die mit Dimethyl-benzyl-chaulmoogryl-ammoniumbromid („Chaulzephirolbromid“) im Reagenzglas in einer Verdünnung von 1:100 000 erreichte Hemmung von Tuberkelbazillen erwies sich eher schwächer als die Entwicklungshemmung mit einer gleich konzentrierten Lösung des bekannten Desinfektionsmittels „Zephirol“, in dem an Stelle des Chaulmoogrylesters andere höhermolekulare Alkylgruppen vorhanden sind. Eine spezifische Wirkung des Chaulmoogrylrestes war demnach hier nicht zu beobachten. Dieses von VOIGT und WAGNER-JAUREGG hergestellte Chaulzephirolbromid zeigte aber in den Versuchen von DITTMAR bei weißen Mäusen einen deutlich hemmenden Einfluß auf das Wachstum von Impftumoren.

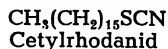
Auch Stämme von *Mycobact. leprae* werden durch Invertseifen in ihrer Entwicklung gehemmt, z. B. durch Chaulmoogryl-dimethyl-(p-methoxy-benzyl)-ammonium-chlorid in Konzentrationen von 1:8000 — 1:32 000 (SCHLOSSBERGER und HEMPEL).

4. Höhere Alkylschwefelverbindungen

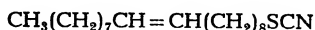
Unter den von uns dargestellten Substanzen waren im Sinne einer verzögerten Größenentwicklung der Leprome bei Rattenlepra am besten wirksam: Chaulmoogryl- bzw. Hydnocarpylrhodanid und Oleylrhodanid; SCHOLTEN beobachtete gute Wirksamkeit auch beim Cetylrrhodanid und Undecylrrhodanid:



Chaulmoogrylrhodanid



Cetylrrhodanid



Oleylrhodanid



Undecylrrhodanid

Leider übten diese Substanzen bei subcutaner Verabreichung im Tierversuch starke lokale Reizwirkung aus, so daß die klinische Erprobung nicht in Erwägung gezogen wurde. Es wäre allerdings denkbar, daß sich für den Menschen eine geeignete Einverleibungsart finden ließe.

So wie die therapeutischen Eigenschaften dieser Substanzklasse nicht streng an den Chaulmoogryl- oder Hydnocarpylrest gebunden sind, so ist auch die intakte Rhodangruppe keine notwendige Voraussetzung dafür. Denn auch Oleylmercaptan, vor allem aber seine Derivate wie der Oleylthioäthyläther, Oleylthio-benzyläther, der p-Nitrobenzoesäureester des

Oleylthiols (zur Gruppe der Amonale gehörig), S-Oleyl-isothioharnstoff, Oleylsulfonamid und Glucosediol-mercaptal ergaben im Tierversuch Hemmung des Lepromwachstums; im gleichen Sinne wirkten auch Hydnocarpylthiocinnamyläther und Hydnocarpylsulfonamid (WAGNER-JAUREGG¹⁷).

Es besitzen aber keineswegs alle höheren Thiolverbindungen anti-lepröse Eigenschaften; so sind z. B. unwirksam: Dioleylsulfid, Dichaulmoogrylsulfid, das Goldsalz, Mercuriacetatsalz und der Zimtsäureester des Chaulmoogrylthiols, obwohl das schwefelfreie Sauerstoffanalogon letzterer Substanz, das Chaulmoogrylcinnamat (Zimtsäureester des Chaulmoogrylalkohols) das Fortschreiten der Rattenlepra deutlich verzögert.

Von schwefelfreien Verwandten der höheren Alkylthiole zeigte Oleylcyanid gegen Rattenlepra eine geringe Wirkung (je 4 Tiere subcutan in Dosen von 300 und 200 mg); mit Cetylcyanid konnte keine Beeinflussung des Infektionsablaufes festgestellt werden.

Wirkungsweise der Chaulmoograverbindungen, cyclischen Fettsäuren und höheren Alkylthioverbindungen gegen säurefeste Bazillen: Man kann annehmen, daß es sich dabei um eine Verdrängung zelleigener Fettsubstanzen der Lepra- und Tuberkelbazillen handelt. Die Spezifität verzweigter bzw. cyclischer Fettsäuren gerade für die säurefesten Krankheitserreger erklärt sich daraus, daß diese ebenfalls verzweigte Fettsäuren enthalten (Tuberculostearinsäure, Phtionsäure usw.). Die Lepra- und Tuberkelbazillen besitzen offenbar kein Unterscheidungsvermögen zwischen ihren zelleigenen und den für chemotherapeutische Zwecke angewandten unphysiologischen Fettsäuren und bauen letztere in ihre Körpersubstanz ein. Das wird ihnen zum Verhängnis; es kommt zu Störungen ihres Stoffwechsels, was sie für die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers angreifbarer macht.

Als Beweis für die direkte Wirkung cyclischer Fettsäuren auf die Lepraerreger kann das Interferenzphänomen angesehen werden, welches SCHLOSSBERGER und HEMPEL in vitro durch Zusatz fettsaurer Alkalisalze (Natrium-valerat, Natriumoleat, Kaliumpalmitat) in geeigneter Konzentration beobachteten; die hemmende Wirkung von Chaulmoograderivaten wurde dabei aufgehoben oder abgeschwächt.

Die Lipide der säurefesten Bazillen machen mengenmäßig bis zu 25% des Frischgewichtes aus, wovon ein beträchtlicher Anteil aus Fettsäuren besteht. Sollen diese durch z. B. Chaulmoograsäure verdrängt werden, dann sind von dieser Substanz jedenfalls erhebliche Konzentrationen nötig, zumal wahrscheinlich die Affinität der cyclischen Pflanzenfettsäuren zu den Bakterienzellen eine geringere ist als

diejenige ihrer eigenen Fettsäuren. Dieser Umstand begrenzt offenbar die Wirksamkeit der Chaulmoogratherapie; die therapeutischen Dosen müßten so hoch gewählt werden, daß toxische Nebenerscheinungen unvermeidbar sind (WAGNER-JAUREGG¹⁵). Bei der Sulfonamid-Therapie bakterieller Infektionen liegen die Verhältnisse insofern günstiger, als es sich hier um die Verdrängung eines Wuchsstoffes handelt, der nur in minimalen Konzentrationen in den betreffenden Bakterienzellen vorkommt.

Die therapeutische Wirkung von Estern des Chaulmoogrylalkohols könnte durch Oxydation des nach Verseifung gebildeten cyclischen Pflanzenfettalkohols zu Chaulmoograsäure im Organismus erklärt werden. Wobei die Resorptions-, Transport-, Affinitätsverhältnisse usw. für Derivate des Chaulmoogrylalkohols vielleicht in gewissen Fällen günstiger sind als für Chaulmoograsäureester. Möglicherweise enthalten aber Leprabazillen selbst höhere Fettalkohole, deren Verdrängung durch Chaulmoogrylalkohol ihnen Schaden zufügt.

Was schließlich die Wirkung höherer Alkylthioverbindungen betrifft, so muß man dabei an eine Abspaltung von Alkylthiolen denken, die zu Sulfonsäuren oxydierbar sind. Dieser Reaktionsmechanismus weist auf die Möglichkeit eines biochemischen Antagonismus höherer Sulfosäuren RSO_3H : höheren Carbonsäuren (Fettsäuren) RCOOH hin, wofür niedriger molekulare Beispiele gut bekannt sind (*p*-Amino-benzoesäure: Sulfanilsäure; Pantothenensäure: Pantoyltaurin; Nikotinsäure: β -Pyridinsulfosäure).

Die besonders intensive Wirkung von Chaulmoogryl-, Hydnocaryl- und Oleyl rhodanid gegen Rattenlepra mag außerdem auf dessen reduktiver Spaltbarkeit in Thiol und Blausäure beruhen. Letztere ruft möglicherweise eine Atmungshemmung der Lepraerreger hervor.

Die spurenweise therapeutische Wirkung des Oleylcyanides gegen Rattenlepra könnte auf Unverträglichkeit der daraus durch Verseifung entstehenden Fettsäuremitungerader Anzahl von Kohlenstoffatomen (Homoölsäure) für die Leprabazillen zurückgeführt werden.

5. Zimtsäure—Derivate

Die Zimtsäure wurde in Form ihrer Ester 1898 von LANDERER zur Behandlung der Tuberkulose empfohlen; nennenswerte Erfolge hatte aber diese Behandlungsweise nicht aufzuweisen. In vitro wirkt die Zimtsäure nur relativ schwach tuberkulostatisch und auch bei der experimentellen Meerschweinchentuberkulose konnte mit verschiedenen Zimtsäureestern in den Untersuchungen des Georg-Speyer-Hauses in Frankfurt a. M. keine günstige Beeinflussung des Krank-

heitsverlaufes festgestellt werden (BURSCHKIES^{9, 10}). Lediglich zwei höhere Äther des Zimtalkohols, der Oleylcinnamyläther und in noch geringerem Maße auch der Chaulmoogrylcinnamyläther entfalteten bei Meerschweinchen-Tbc nach subcutaner Injektion andeutungsweise eine lebensverlängernde Wirkung (WAGNER-JAUREGG¹⁷).

Hingegen zeigen Zimtsäureester bei Rattenlepra vielfach einen günstigen Einfluß (BURSCHKIES⁹). Besonders die bereits früher erwähnten Derivate der Chaulmoograreihe sind hier hervorzuheben, vor allem der Zimtsäurechaulmoogrylester, *p*-Methoxyzimtsäurechaulmoogrylester, Zimtsäuredihydrochaulmoogrylester, Cinnamoylglykolsäurechaulmoogrylester, Cinnamoylmandelsäurechaulmoogrylester und Cinnamoylsalicylsäurechaulmoogrylester (BURSCHKIES u. SCHOLTEN).

Aber auch Cinnamoylderivate anderer höherer Alkohole z. B. der Zimtsäureester des Oleylalkohols, des β -Allyl- β -lauryl-äthanol sowie des Cholesterins hemmen die Entwicklung der Leprome bei Rattenlepra (WAGNER-JAUREGG¹).

Schließlich sollen auch cinnamoylierte niedrigere cyclische Alkohole, wie der Zimtsäure- ω -cyclopentylhexanol ester gegen Rattenlepra recht gut wirken.

6. Sterine

Der Chaulmoograsäurecholesterinester wurde früher als Lepromittel patentiert (BOCKMUHL; Höchster Farbwerke). Auch der Zimtsäurecholesterinester erwies sich als lepromverzögernd bei Rattenlepra, während der 2,4-Dimethylzimtsäurecholesterinester ohne Wirkung war. Cholesterin-*p*-nitrobenzoat und Cholesterin-*p*-nitrocinnamat riefen sogar eine Vergrößerung der Leprome gegenüber denen unbehandelter Ratten hervor. Auch bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose zeigten die beiden Nitroester keine therapeutische Wirkung. Thiocholesterin, sein Zimtsäure- und sein Chaulmoograsäureester beeinflussen die Rattenlepra nur in sehr geringem Maße. Unwirksam ist auch Cholesterylrhodanid und Ergosterylcinnamat (WAGNER-JAUREGG).

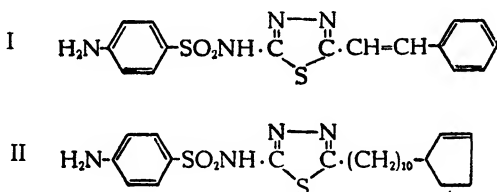
7. Kohlenwasserstoffe

Erstaunlicherweise ließ sich mit einem gesättigten cyclischem Kohlenwasserstoff, dem 2,6-Dimethyl-8-cyclohexyloctan eine beachtliche Beeinflussung der Lepromentwicklung bei Ratten erzielen. Auch das Fortschreiten der Meerschweinchentuberkulose wurde durch diese Substanz etwas verzögert; die erreichte Wirkung

war aber geringer als mit Sulfathiazol. Bei Behandlung von Lepratzen mit dem ungesättigten 2,6-Dimethyl-8-cyclohexyloctadien-2,8 und dem Zimtsäureester des 2,6-Dimethyl-8-cyclohexylocten-2-ols-8 war die Verzögerung des Lepromwachstums nur schwach angedeutet (WAGNER-JAUREGG¹⁷).

8. Sulfonamide und Sulfone

Die Anwendung fettacylierter und höheralkylierter Sulfanilamide hat bei der Behandlung der Rattenlepra bisher keine Erfolge gebracht (WAGNER-JAUREGG¹³). Von DOMAGK wurden bei mit Tuberkelbazillen vom Typus humanus infizierten Meerschweinchen nach Behandlung mit Uliron C und Sulfathiazol geringe therapeutische Wirkungen festgestellt. Zwei von ARNOLD⁴ dargestellte Verbindungen der Globucidreihe (substit. Sulfathiodiazole) der Formel I und II entfalteten, in unseren Versuchen in ölgiger Suspension verabreicht, bei der Meerschweinchentuberkulose ebenfalls eine Spur Wirkung, die jedoch geringer war als diejenige des Sulfathiazols. Die Substanz II wurde auch an Lepratzen ausprobiert und erwies sich dort sowohl in ölgiger Suspension wie in wäßrig-alkalischer Lösung als unwirksam.



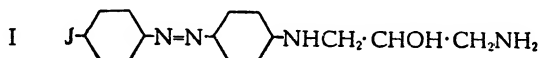
Nach den Angaben von HINSHAW und FELDMANN wird eine therapeutische Wirkung bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose durch „Promin“, das Natriumsalz des *p,p*-Diaminodiphenylsulfon-*N,N'*-di-dextrosesulfonats ausgeübt, so daß man dieses für den Tierversuch als Standardsubstanz empfohlen hat (FELDMANN und HINSHAW). In der Versuchsanordnung der Elberfelder Farbwerke wurde mit Promin nur spurenweise Beeinflussung der Tbc bei Meerschweinchen festgestellt. „Promizol“ = 4,2-Diaminophenyl-5'-thiazolylsulfon soll im Tuberkulose-Tierversuch schon in der halben Dosis ähnlich wie Promin wirken und weniger giftig als dieses sein. Klinisch hat man in Amerika mit Promin bei der Behandlung Lepröser Erfolge gesehen (PAGET u. a.), ebenso bei Tuberkulose.

Die Beeinflussbarkeit von Tuberkelbazillen *in vitro* und *in vivo* durch aromatische Sulfonamide und Diaminodiphenylsulfone spricht dafür, daß deren natürlicher Antagonist, die *p*-Aminobenzo-

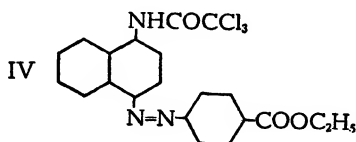
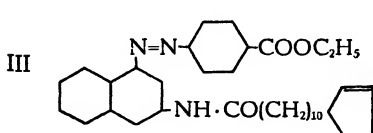
säure eine Rolle im Stoffwechselgeschehen dieser Keime spielt. Da diese Verbindung für Tuberkelbazillen keine Wachstoffs-Funktion ausübt, dürfte sie wohl in diesem Falle die Rolle eines Bakterienhormons (im Sinne von WAGNER-JAUREGG¹⁵) bzw. „Essential Metabolit“ (in der Bezeichnungsweise nach FILDES) spielen. Tatsächlich konnte die Synthese von *p*-Aminobenzoesäure in Tuberkelbazillen nachgewiesen werden (LANDY und Mitarb.). Das eröffnet keine sehr günstigen Aussichten für die therapeutischen Möglichkeiten mit Sulfonamiden bzw. Diaminodiphenylsulfonen bei Tuberkulose; denn die Dosierung müßte sehr viel höher gewählt werden als im Falle anderer bakterieller Infektionen, bei denen die *p*-Aminobenzoesäure als Wachstoffs in minimalen Mengen in Erscheinung tritt. Diese Überlegungen werden bekräftigt durch die geringen klinischen Erfolge mit Promin bei Tbc und die bescheidenen Erfolge der Darstellung gegen Meerschweinchentuberkulose wirksamerer Derivate dieser Reihe (YOUMANS u. a., BURGER u. a., KIRKWOOD u. a.).

9. Aromatische Azoverbindungen und Amine

Bei Rattenlepra wurde die jodierte Azoverbindung I von KIKUTH als besonders wirksam erkannt, die nicht nur eine starke Hemmung der Infektion, sondern bisweilen auch Heilung hervorrief



(zit. nach KLARER). Nach BERGMANN und Mitarbeiter übt das Trichloracetyl-Derivat des (4-Benzolazo)-naphthylamins-1 eine leichte aber deutliche Heilwirkung bei Tuberkulose aus. Ferner soll ein Abkömmling des isomeren (1-Benzolazo)-naphthylamins-2, das 2-Trichloracethylamino-naphthalin (1-azo-1')-4'-carbäthoxybenzol (II) bei leprainfizierten Hamstern deutlich wirksam sein.



In unseren Versuchen war der Hydnocarpussäure-ester III (Schmp. 91-92⁰) an tuberkuloseinfizierten Meerschweinchen ganz wirkungslos, die Substanz IV (Schmp. 164⁰ C) zeigte nur eine Spur

Wirkung, die geringer als diejenige des Sulfathiazols war. Substanz II (Schmp. 206^d) beeinflusste die Leprome der damit behandelten Ratten nicht, bei regelmäßiger Verabreichung von 0,5 ccm einer 1:25 mit Öl verdünnten Lösung pro 100 g Tier. Eine nennenswerte Wirkung gegen säurefeste Bazillen konnten wir demnach in vivo mit den geprüften Benzolazo-naphthylaminen nicht feststellen.

Im Reagenzglas zeigen β -Naphthylamin und einige andere aromatische Amine stark bakteriostatische Eigenschaften gegenüber Tuberkelbazillen, wie BLOCH, ERLÉNMEYER und Mitarbeiter gezeigt haben. Sie geben folgende Salizylsäurezahlen an (bakteriostat. Wirkung des salizylsauren Natriums = 1): β -Naphthylamin und *p*-Phenetidin 80, 5-Aminohydrinden-Hydrochlorid 70, 5-Aminonaphthen 60, *p*-Aminobenzoesäureäthylester 40, *p*-Toluidin 27, α -Naphthylamin 4, usw. Das Kondensationsprodukt des *p*-Phenetidins mit Dipropionyl oder Divaleryl besaß den außerordentlich hohen Salicylsäurewert von 200, während durch Kondensation von β -Naphthylamin mit Diacetyl oder Benzil nur ein schwach bzw. unwirksames Produkt entstand. JENSCH wies schon 1937 auf Verbindungen der 4-Aminochinolinreihe mit starker Wirkung gegen Tuberkelbazillen hin (siehe S. 196).

10. Phenole

Unter den substituierten Phenolen wirken nach KLARMANN u. a. die *o*- und *p*-Hexyl- und Heptyl-chlorphenole gegen die säurefesten Smegmabazillen besonders stark bakteriostatisch. WAGNER-JAUREGG¹⁹, WAGNER und VOGELSAANG fanden die Entwicklung humaner, durch Serienzüchtung praktisch avirulent gemachter Tuberkelbazillen bei Gegenwart von *o*-Hexyl- und *o*-Heptyl-*p*-chlorphenol in Verdünnungen 1:500 000 vollständig unterbunden. Das Goldpräparat Solganal zeigte die gleiche Wirkung bei 1:1 200 000. Die Hemmungskonzentrationen anderer Phenole waren in diesen Versuchen für 4-Chlor-, 4-Jod- und 4-Nitrothymol 1:200 000, 4-*n*-Rutyl- und 4-*n*-Hexylresorcin 1:150 000, 4-*n*-Octylresorcin 1:100 000, 3,3'-Dichlor-4,4'-diox-y-diphenyl-methan 1:75 000, Dibromsalizil (5,5'-Dibrom-2-2'-diox-ybenzil) und Phtiocol (2-Methyl-3-óxy-1,4-naphtho-chinon) 1:50 000, *p,p'*-Diamino-diphenyl-sulfon ist im Reagenzglas noch schwächer wirksam als letztere Verbindungen.

Im Plattenversuch mit Tuberkelbazillen hemmten der Chaulmoograsäure- und der 3,5-Dijodsalicylsäureester des 2-*n*-Heptyl-4-chlorphenols, sowie das Kupplungsprodukt dieses Phenols mit diazotiertem β -Naphthylamin erst in Verdünnungen unter 1:5000 das Wachstum, während Eleudron in dieser Konzentration noch vollständige

Hemmung hervorrief. Man muß wohl annehmen, daß mangelnde Verseifbarkeit dieser Ester, bzw. Unspaltbarkeit der Azoverbindung durch die Bazillen dieses Ergebnis hervorruft. Der Mono-Chaulmoograsäureester des 4-*n*-Hexylresorcins war, bei Meerschweinchen-Tbc subcutan verabreicht, etwas wirksam und bewirkte auch intravenös eine geringe Verzögerung der Absterbegewindigkeit. (Vgl. Tabelle 1 S. 184). Der entsprechende 4-*n*-Hexylresorcinester der Undecansäure, Laurinsäure, und Ölsäure ist wirkungslos. Auch die eingehende Prüfung von Dibromsalizil im Tuberkulose-Tierversuch soll ganz negativ verlaufen sein. Ferner konnte mit dem Chaulmoograsäureester des Phthiocols und des synthetischen α -Tocopherols bei Meerschweinchen-Tbc kein therapeutischer Erfolg erzielt werden.

11. Salizylsäuren

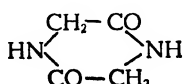
Nach SAZ und BERNHEIM wirkt unter den halogensubstituierten Salizylsäuren die 3,5-Dijodsalizylsäure sehr deutlich bakterio-statisch gegenüber dem KOCHschen Bazillus. In einer Verdünnung von 1:20 000 bis 1:25 000 wird das Wachstum dieser Keime vollständig unterdrückt; auch 3,5-Dibromsalizylsäure sowie 5-Fluorsalizylsäure hemmen bei ähnlichen Verdünnungsgraden (KÜSTER und WAGNER-JAUREGG). Folgende Verbindungen dieser Substanzklasse waren aber im Tuberkulose-Meerschweinchenversuch ohne Wirkung: 3,5-Dijodsalizylsaures Natrium, 3,5-Dijodsalizylsäure-phenylester, der Chaulmoograsäureester des 5-Jodsalizylsäure-phenylesters und 3,5-Dijodsalizylsäurethiazolyamid (50, 100, 200 und 300 mg in Öl gelöst, 7 mal subcutan verabreicht). Letztere Verbindung war auch wirkungslos gegen Streptokokken, Pneumokokken, Paratyphus- und Colibazillen und zeigte nur bei Staphylokokken spurenweise Wirksamkeit. Obwohl Salizylsäure in vitro das Wachstum von humanen Tuberkelbazillen erst in 2^{1/2}mal höherer Konzentration als Dijodsalizylsäure hemmt, konnten mit Salizylsäurephenylester (Salol) bei Meerschweinchentuberkulose geringe Spuren einer therapeutischen Wirkung nachgewiesen werden (WAGNER-JAUREGG¹⁹).

LEHMANN fand die 4-Aminosalizylsäure gegenüber einem bovinen B. C. G.-Tuberkulosestamm besonders stark bakterio-statisch (Hemmungskonzentration 1:650 000; wirksamste Verbindung unter 50 Derivaten der Benzoesäure). In unseren in vitro-Versuchen an einem virulenten, humanen Tuberkelbazillenstamm fanden wir bisher die 3- und die 5-Aminosalizylsäure nicht entwicklungshemmend, die 5-Aminosalizylsäure sogar wachstumsför-

dernd. Auch die 2,5-Dioxy-benzoessäure (Gentisinsäure) wirkte in der Verdünnung 1 : 10 000 als schwacher Wuchsstoff. (WAGNER-JAUREGG, WAGNER und H. D. VOGELSANG unveröffentlicht).

Mechanismus der Hemmung durch Salizylsäuren: Diese beruht wohl auch im Falle des KOCHschen Bazillus auf Blockierung der Synthese der Pantothenensäure. Wenn diese Verbindung in diesem Falle nicht als Wuchsstoff in Erscheinung tritt, so kommt ihr doch auch für die Erreger der Tuberkulose die Funktion eines unentbehrlichen Stoffwechselfaktors zu.

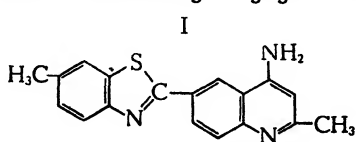
12. Heterocyclische Verbindungen



Im 3,5-Dioxopiperazin (Glycinanhydrid) fanden HESSE und MEISSNER ein Präparat, welches im Kaninchenversuch eine recht deutliche therapeutische Wirkung ausübt, trotzdem es in vitro das Wachstum von Tuberkelbazillen nicht hemmt und auch die Blutbakterizidie nicht erhöht.

Bei einer Behandlungsdauer von 22 Wochen zeigten die mit Glycinanhydrid behandelten Tiere eine mittlere Lebensdauer von 15 Wochen, die Kontrollen eine solche von 6 Wochen. Auffallend war die starke Bindegewebsneubildung um die tuberkulösen Lungenherde bei den behandelten Tieren. Der Heileffekt beruht wohl auf der Stimulierung dieser Vorgänge. Versuche am Menschen bestätigen das unerperimentelle Ergebnis (Tagesdosis: 2 g Glycinanhydrid oral). Vielleicht ist dieses Präparat geeignet, die Wirkung antibakterieller Substanzen bei Tuberkulose zu ergänzen. (Im Hinblick auf die Potenzierung der Wirkung von Präparaten mit verschiedenen Angriffspunkten sei auf die günstige Kombination von Promin und Streptomycin bei der Tuberkulosebehandlung hingewiesen.)

In der 4-Aminochino.in-Reihe erwies sich die aus einem Aminochinaldin- und Methylbenzthiazolrest zusammengesetzte Verbindung I gegen Tuberkelbazillen als besonders wirksam (JENSCH). Fehlt die Aminogruppe oder steht sie in 8-Stellung, dann ist keine Wirkung vorhanden; auch Substitution in 3-Stellung hebt diese auf.



13. Farbstoffe

Ein roter Farbstoff der Triphenylmethanreihe, das Trimethoxy-dioxy-oxo-triphenylmethan oder Trimethoxy-aurin wurde als „Rubrophen“ in die Tuberkulosetherapie eingeführt (Herstellerfirmen: Chinoin, Budapest, und Sanabo, Wien).

Bei chirurgischer und Hauttuberkulose nimmt das Präparat mit einer Erfolgsquote von etwa 50% einen günstigen Einfluß auf das Leiden; gegen Lungentuberkulose ist es ungeeignet. Bezüglich näherer Einzelheiten über Anwendung und Darreichungsform siehe MERCKs Jahresberichte 1940, S. 280; 1939, S. 269 und 1938, S. 264.

14. Gold- und Kupferpräparate

Auf Grund seiner Versuche am tuberkulose-infizierten Meer-schweinchen gelangte PRIGGE zu einer strikten Ablehnung der Goldpräparate. Bei der Lungentuberkulose des Kaninchens fanden aber JOTTEN und REPLOH Solganal-B-o-le-o-s-u-m und ein Präparat „Tauricholsäure-Gold 226“, ferner Kupfer in Form des „Ebesal“ als wirksam. Einer Aussprache in der „Medizin. Klinik“ 1939, S. 734, 877 und 912 ist zu entnehmen, daß die Goldbehandlung von Tuberkulose und chronischem Rheumatismus von Nutzen sein kann, wenn die Krankenauswahl sorgfältig getroffen wird, die Dosierung individuell und vorsichtig geschieht und die Kranken genau überwacht werden; die Verträglichkeit läßt sich durch Zufuhr von C-Vitamin erhöhen.

Das „Ebesal“ der Höchster Farbwerke ist chemisch cupro-allylthioharnstoff-benzoesaures Natrium mit einem Kupfergehalt von 19%, wobei das Schwermetall im Anion enthalten ist. Die Auswahl der mit Ebesal zu behandelnden Patienten geschieht im wesentlichen nach den für die Goldtherapie üblichen Gesichtspunkten. Darüber hinaus können jedoch Fälle, die man auf Grund ihres Allgemeinzustandes von einer Goldbehandlung vielfach ausschließen würde, mit diesem Kupferpräparat anstandslos behandelt werden. Als Indikationen kommen sowohl exsudative als auch exsudativ-cavernöse Fälle von Lungentuberkulose, vor allem aber die produktive, zur Cirrhose neigende Form in Frage. Vorzüglich bewährt soll sich das Mittel bei extrapulmonalen Tuberkulosen haben, wobei die Kehlkopftuberkulose besonders hervorgehoben werden muß. Das gleiche gilt für die Behandlung von Arthritiden, einschließlich der Polyarthritiden (PERSCH).

15. Physikalische Therapie

Deutlich lebensverlängernde Wirkungen an tuberkuloseinfizierten Mäusen und Meerschweinchen, welche die mit chemotherapeutischen Mitteln erzielten Ergebnisse stark übertreffen, erreichten KUSTER und MEYER durch Behandlung der Tiere mit künstlich erzeugten, negativ geladenen Ionen in Form jonisierter Luft. Diese Erfolge der unspezifischen Behandlungsweise verdienen stärkere Beachtung und sollten zum weiteren Ausbau der Methode anregen.

16. Lepra und Ernährung

Die interessante Theorie von OBERDORFFER^{(2, 3)9}, nach der das Auftreten von Lepra an Gegenden gebunden ist, in denen mit der Nahrung ständig pflanzliche Sapotoxine aufgenommen werden, konnte infolge des Krieges und des frühen Todes OBERDORFFERS nicht weiter entwickelt und geprüft werden. Die Richtigkeit dieser Arbeitshypothese würde der Bekämpfung der Lepra durch Ausschaltung und Vermeidung sapotoxinhaltiger Nahrungsmittel als prophylaktische Maßnahme neue Möglichkeiten eröffnen. Als Quellen von Sapotoxinen kommen in den Tropen und in den subtropischen Lepragebieten Nahrungspflanzen aus der Familie der Arazeen, besonders *Colocasia antiquorum* und *Xanthosoma atrovirens* sowie *Alocasia*-Arten in Frage; z. B. werden in Ostindien die stärkereichen Wurzelstöcke von Aronstabgewächsen als „Taro“ genossen.

Zur Stützung seiner Annahme impfte OBERDORFFER¹ mit sapotoxinhaltiger Nahrung gefütterte Affen mit Leprabazillen; dabei soll klinische, progressive Lepra aufgetreten sein, was im Tierexperiment vorher nie erreicht worden war. MUDROW und SCHULTZ konnten aber bei der Rattenlepra nach chronischer Zufuhr von Sapotoxin keine Intensivierung des Krankheitsablaufes im Sinne OBERDORFFERS beobachten.

Die Tierversuche von MUDROW und SCHULTZ deuten auf ursächliche aber nicht sehr spezifische Zusammenhänge zwischen Vitamin-Haushalt und Art des Lepraverlaufes hin; wahrscheinlich ist auch beim Menschen unter vitaminarmer Ernährung ganz allgemein eine raschere Ausbreitung der Lepra im Organismus und damit ein schwererer Verlauf der Krankheit zu erwarten. Zunächst wurde an B₁-avitaminotischen Ratten eine Hemmung der Leprombildung, dafür aber eine erhöhte Generalisierung der Lepra beobachtet. Auch das Fehlen von Biotin und von Pantothen säure beeinflusste die Ausbreitung der Leprabazillen im Organismus gleichsinnig in Richtung einer verstärkten Allgemeininfektion, während die Lepromentwicklung auf die einzelnen Mangelzustände unterschiedlich reagierte. Die Intensivierung des Organbefalls, konnte durch Zufügen des fehlenden Vitamins zur Mangelkost bisher bei B₁ (BADGER und Mitarbeiter) und Pantothen säure verhindert werden.

Diese Befunde sind auch für die experimentelle Chemotherapie der Lepra bedeutungsvoll. Denn die Beurteilung der chemotherapeutischen Wirksamkeit verschiedener Präparate am Modell der Rattenlepra erfolgt im allgemeinen auf Grund der Schätzung der Lepromgröße; um dabei reproduzierbare Werte zu erhalten, wird es nötig sein, die Versuchstiere mit einer Standardkost von möglichst konstantem Vitamingehalt zu ernähren.

LITERATURANGABE:

¹ Diejenigen Lepra- und Tuberkulosearbeiten des Chemotherapeutischen Forschungsinstitutes, über die hier und im Folgenden berichtet wird, begannen im Jahre 1936 mit der chemischen Darstellung von Chaulmoograpräparaten durch WAGNER-JAUREGG u. Mitarbeiter denen sich BURSCHKIES anschloß. Die biologische Untersuchung erfolgte am Speyerhaus an Lepraratten bzw. -mäusen durch KUDICKE u. SCHOLTEN, an Tbc-Meerschweinchen durch PRIGGE. Eine große Anzahl der Präparate wurde auch an Lepraratten in den Laboratorien der Höchster Farbwerke durch FUSSGÄNGER und der Elberfelder Farbwerke durch KIKUTH, dort auch an Tbc-Meerschweinchen durch DOMAGK geprüft.

1a TH. WAGNER-JAUREGG, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **124**, 317 [1943].

1b Die angeführten Präparate wurden aus dem Gemisch der Fettsäuren des Chaulmoograöls hergestellt und enthielten dementsprechend den Chaulmoogra säureestern die homologen Hydnocarpus säureester beigemischt. Sämtliche Tierversuche wurden an mit Typ human infizierten Meerschweinchen in den Laboratorien der I. G.-Farbenindustrie AG., Werk Elberfeld, durch Prof. DOMAGK durchgeführt. Die meisten Substanzen der Tabelle 1 hat auch R. PRIGGE geprüft (vgl. Klin. Wschr. **1941 I**, 633, 657). Zur Injektion wurden die wasserunlöslichen Präparate in Oliven- bzw. Mandelöl gelöst oder in 5 proz. wäßriger Lecithinlösung emulgiert.

² Die Bezeichnung „vielleicht wirksam“ bedeutet, daß es sich dabei um orientierende Stichversuche handelt.

³ Präparat von K. BURSCHKIES: Arch. Pharmaz. **279**, 45 [1941].

⁴ H. ARNOLD, R. PRIGGE u. TH. WAGNER-JAUREGG: DRP. 719830 vom 15. 4.38 des Forschungsinstitutes für Chemotherapie Frankfurt a/M.

⁵ Präparat von K. BURSCHKIES.

⁶ TH. WAGNER-JAUREGG u. F. PRIER: unveröffentlicht.

⁷ H. ARNOLD: Arch. Pharmaz. **277**, 206 [1939].

⁸ Wir verdanken diese Untersuchung Herrn Prof. BURGERS.

⁹ Siehe dazu auch die Arbeiten von E. GEHR u. O. GAEDE.

R. ADAMS, W. M. STANLEY u. Mitarb., J. Pharmacol. exp. Therapeut. **45**, 121 [1932].

H. ALWENS, Beitr. Klin. Tuberkul. spezif. Tuberkul.-Forsch. **89**, 711 [1937].

H. ARNOLD, 1. Arch. Pharmaz. **277**, 206 [1939].

2. Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 90 [1940].

3. ebenda **74**, 1736 [1941].

4. ebenda **75**, 87 [1942].

L. F. BADGER, E. MASUNAGA u. D. WOLF, Publ. Health. Rep. **55**, 1027 [1940].

E. BERGMANN, L. HASKELBERG u. F. BERGMANN, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2245 [1941].

H. BLOCH, H. u. A. ERLNMEYER, Helv. chim. Acta **28**, 1406, 1410, 1413 u. 1415 [1945].

A. BURGER u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **68**, 1725 [1946].

K. BURSCHKIES, 1. Zbl. Bakteriologie Parasitenkunde Infektionskrankh. Abt. I Orig. **144**, 239 [1939].

2. Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 233 [1938].

3. ebenda **71**, 1855 [1938].

4. ebenda **72**, 1012 [1939].

5. ebenda **73**, 405 [1940].

6. Arch. Pharmaz. **279**, 45 [1941].

7. ebenda **279**, 328 [1941].

8. Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **124**, 333 [1943].

9. Naturwiss. **31**, 369 [1943].

10. ebenda **32**, 84 [1944].

- K. BURSCHKIES u. C. SCHOLTEN, *Naturwiss.* **31**, 591 [1943].
 Ng. Ph. BUU HOI, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **136**, 338 [1942].
 Ng. Ph. BUU-HOI u. P. CAGNIANT, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **136**, 711 u. 772 [1942].
 Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1181 [1942].
 Bull. Soc. chim. France (5) **10**, 135 u. 137 [1943].
Naturwiss. **32**, 83 [1944].
 Ng. Ph. BUU HOI u. A. R. RATSIMAMANGA, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **136**, 772 [1942].
 C. DITTMAR, Z. f. Krebsforsch. **49**, 515 [1939].
 DOMAGK-HEGLER, „Chemotherapie bakterieller Infektionen“, 2. Aufl., S. 136, S. Hirzel, Leipzig 1942.
 G. A. EMERSON, H. H. ANDERSON and C. D. LFAKE, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **51**, 137; Proc. Soc. exp. Biol. Med. **31**, 274; Arch. int. Pharmacodynam. Thérap **48**, 247
 E. W. EMMART, Ann. Rev. Tubercul. **53**, 83 [1945].
 W. H. FELDMANN and H. C. HINSHAW, Amer. Rev. Tubercul. **51**, 582 [1945].
 W. FRANKE u. A. SCHILLINGER, Biochem. Z. **316**, 311 [1944].
 GAFDE Dtsch. med. Wschr. **66**, 437 [1940].
 E. GFHR, Dtsch. med. Wschr. **66**, 715 [1940].
 Dtsch. trop. med. Z. **45**, 353 u. 385 [1941].
 E. HESSE u. G. MEISSNER, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. **201**, 99 [1943].
 H. C. HINSHAW and W. H. FELDMANN, J. Amer. med. Assoc. **1941**, 1066.
 JENSCH, Angew. Chem. **50**, 891 [1937].
 K. W. JOTTEN u. H. REPLOH, 1. Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. **99**, 103 [1940].
 [1946].
 S. KIRKWOOD, P. H. PHILIPS and E. McCOY, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2405
 J. KLARER, Angew. Chem. („Die Chemie“) **56**, 10 [1943].
 E. KLARMANN, J. Amer. chem. Soc. **55**, 2576 [1933].
 R. KUDICKE, Med. Welt **14**, 30 [1940].
 E. KUSTER u. H. E. MEYER, Beitr. Klin. Tuberkul. spezif. Tuberkul.-Forsch. **95**, 354 [1940].
 E. KUSTER u. Th. WAGNER-JAUREGG, Biochem. Z. **317**, 256 [1944].
 M. LANDY, N. W. LARKUM and E. J. OSTWALD, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **52**, 338 [1943].
 J. LEHMANN, Lancet **250**, 14 u. 15 [1946]; zit. Klin. Wschr. **24/25**, 50 [1945].
 L. MUDROW u. F. SCHULTZ, Med. u. Chem. **4**, 394 [1942];
 Zbl. f. Bakteriolog. Parasitenkunde Infektionskrankh. Abt. I, Orig. **151**, 50 [1943].
 M. OBERDÖRFFER, 1. Dermatolog. Wschr. **109**, 52 u. 1407 [1939].
 2. Naturw. **28**, 379 [1940]; mit E. GEHR, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **122**, 472 [1940].
 3. „Über Leprabekämpfung“, Joh. Ambr. BARTH, Leipzig 1941.
 S. H. u. A. PAGET, Publ. Health Rep. **58**, 1729 [1943];
 Nature (London) **153**, 465 [1944].
 W. PERSCH, Med. u. Chem. **4**, 174 [1942].
 R. PRIGGE, 1. 1. Internat. Kongreß d. Therapeut. Union; Kongreßber. S. 344, Verlag H. Huber, 1937.
 2. Klin. Wschr. **19**, 1273 [1940].
 3. ebenda **20**, 633 u. 657 [1941].
 A. SAZ u. F. BERNHEIM, J. of Pharmacol. a. exp. Therapeut. **73**, 78 [1941].
 W. HEUBNER u. J. SCHULLER, Handb. d. experim. Pharmakologie, Er-H. SCHLOSSBERGER, 1. „Chaulmoograöl und Verwandtes“ in: A. HEFFTER, gänzungswerk 5. Bd., S. 1—127. J. Springer, Berlin 1937.
 2. „Chaulmoograöl“, J. Springer, Berlin 1938.

- H. SCHLOSSBERGER u. G. HEMPEL, Inaug.-Diss. G. HEMPEL, Univ. Jena 1944.
- C. SCHOLTEN, Z. f. Hyg. Infekt.-Krankh. 126, 1 [1944].
- R. VOIGT u. Th. WAGNER-JAUREGG, Arb. staatl. Inst. exp. Therap. Forschungsinst. Chemotherap. Frankfurt a/M., H. 39, 15 [1940].
- W. H. WAGNER u. H. D. VOGELSANG, Klin. Wschr. 24/25, 237 [1947].
- Th. WAGNER-JAUREGG, 1. Angew. Chem. 51, 18 [1938],
mit H. ARNOLD, 2. Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1459 [1937],
mit H. ARNOLD, 3. Liebigs Ann. Chem. 529, 274 [1937],
mit K. REINEMUND, 4. J. prakt. Chem. N. F. 150, 250 [1938],
mit H. ARNOLD, 5. Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1505 [1938],
mit R. VOIGT, 6. ebenda 71, 1973 [1938],
mit H. ARNOLD, 7. Arb. staatl. Inst. exp. Therap. Forschungsinst. Chemotherap. Frankfurt a/M., H. 37, 22 [1939],
mit H. ARNOLD, 8. ebenda, H. 39, 1 [1940],
mit H. ARNOLD u. H. HIPPCHEM, 9. J. prakt. Chem. N. F. 155, 216 [1940],
dieselben. 10. ebenda N. F. 155, 260 [1940],
mit H. ARNOLD u. R. PRIGGE, 11. DRP. 719830 (24. IV. [1942],
mit H. ARNOLD, H. HIPPCHEM u. R. KUDICKE, 12. DRP. 721721 (18. IV. [1942],
mit R. PRIGGE u. A., 13. Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 369 [1942],
— 14. Z. Hyg. Infekt.-Krankh. 124, 311 [1943],
— 15. Naturwiss. 31, 335 [1943],
mit E. HELMERT, 16. Biochem. Z. 315, 53 [1943],
— 17. Z. ges. exp. Med. 113, 505 [1943],
mit E. KUSTER, 18. Biochem. Z. 317, 256 [1944],
— 19. Dtsch. med. Wschr., im Druck.
- G. P. YOUMANS u. L. DOUB, Amer. Rev. Tubercul. 54, 287 [1946].

XVII. BIOCHEMIE DES TUBERKELBAZILLUS UND EXPERIMENTELLE CHEMOTHERAPIE DER TUBERKULOSE

von
RICHARD PRIGGE

Wissenschaftl. Mitglied des Paul-Ehrlich-Instituts zu Frankfurt a/M.

Nur in wenigen Bezirken der Heilkunde ist die Forschung so wenig systematisch vorgegangen wie auf dem Gebiet der Chemotherapie der Tuberkulose; fast müssen die außerordentlichen Enttäuschungen, die der Anwendung mancher mit überschwänglichem Optimismus empfohlenen Verbindungen gefolgt sind, als notwendige Folgen solcher Planlosigkeit erscheinen. Die Hoffnungen, die man insbesondere auf das Gold setzte, nachdem MOLLGAARD im Jahre 1924 das von FORDOS und GELIS¹ hergestellte Natriumaurothiosulfat — $\text{Au}^{\text{III}}(\text{S}_2\text{O}_3)_2\text{Na}_3$, Sanocrysin — in die Tuberkulosetherapie eingeführt hatte, stehen in krassem Gegensatz zu dem auf Grund der klinischen, experimentellen und methodologisch-kritischen Arbeiten von MARTINI^{2, 3, 4, 5}, PRIGGE^{6, 7, 8}, ROSENDAHL⁹ und anderen Autoren gewonnenen Ergebnis, daß dem Sanocrysin „wegen erwiesener Unwirksamkeit und Schädlichkeit das Recht auf weitere Prüfungen hinsichtlich seiner therapeutischen Wirkung bei der Lungentuberkulose abzusprechen“ ist (ROSENDAHL⁹) und daß auch im Tierversuch ein Heileffekt nicht zustande kommt, ja der Verlauf der experimentellen Tuberkulose selbst bei vorsichtigster Dosierung vielfach ungünstig beeinflußt wird. Auch der Versuch von FLEISCHMANN¹⁰, ein günstigeres Bild von den Möglichkeiten der Chrysotherapie zu entwerfen, vermag keine Argumente zu bringen, welche die weitere Beschäftigung mit den Goldverbindungen als aussichtsreich erscheinen lassen.

Der wesentliche Grund für die lange Zeit wenig befriedigenden Ergebnisse der chemischen Beeinflussung der Tuberkulose scheint darin zu liegen, daß die experimentelle Forschung noch nicht dahin gelangt war, Methoden zu finden, die ein ebenso zuverlässiges Arbeiten gewährleisten, wie beispielsweise diejenigen, welche zur Auffindung der neueren Malariamittel geführt haben. Immerhin scheint

sich neuerdings in doppelter Hinsicht ein Wandel anzukündigen: Man bemüht sich einerseits, exakte Verfahren zu entwickeln, auf denen sich systematisch eine experimentelle Chemotherapie der Tuberkulose aufbauen läßt. Es verdient in diesem Zusammenhang besondere Erwähnung, daß auch in den USA. Anstrengungen um das gleiche Ziel sichtbar geworden sind und bereits zu sehr wesentlichen Ergebnissen geführt zu haben scheinen, insbesondere bei der Entwicklung des Streptomycins (FELDMANN und HINSHAW^{11, 12}). Andererseits sucht man die biochemischen Kenntnisse, die während der letzten Jahre über Zusammensetzung und Stoffwechsel der Tuberkelbazillus und über die pathogenetische Bedeutung der von ihm aufgebauten Verbindungen gewonnen worden sind, für die Herstellung chemotherapeutisch wirksamer Körper nutzbar zu machen. Die während der Berichtsperiode gewonnenen Ergebnisse der experimentellen Forschung sollen daher insbesondere im Zusammenhang mit diesen beiden Fragenkomplexen dargestellt werden. Eine auswählende Beschränkung auf die wichtigeren Veröffentlichungen über experimentelle Arbeiten ist dabei mit Rücksicht auf den zur Verfügung stehenden Raum unerlässlich.

I. Der Reagenzglasversuch

Obwohl die modernen Untersuchungen zur Chemotherapie der Tuberkulose von den mit Goldcyaniden, insbesondere Kaliumgoldcyanid, *in vitro* gewonnenen Ergebnissen ROBERT KOCHs ausgegangen sind, ist der Reagenzglasversuch seit der Entdeckung der chemotherapeutischen Wirksamkeit der Sulfonamide in Mißkredit geraten. Es darf als eine chemotherapeutische Grundtatsache gelten, daß es keinen strengen Parallelismus zwischen der Wirksamkeit chemischer Körper *in vitro* und *in vivo* gibt; so haben HESSE und MEISSNER erst vor wenigen Jahren an dem sehr instruktiven Beispiel des 2,5-Dioxo-piperazins (s. Abschn. IV 9) wieder den Nachweis erbracht, daß es Verbindungen gibt, die den Tuberkelbazillus *in vitro* unbeeinflusst lassen, aber den Verlauf der experimentellen Tuberkulose deutlich zu beeinflussen vermögen. Trotzdem vermag der Reagenzglasversuch wenigstens insofern eine Richtlinie zu geben, als wir von den *in vitro* wirksamen Substanzen mit höherer Wahrscheinlichkeit, wenn auch ohne jegliche Sicherheit, einen Nutzen bei Tier und Mensch erwarten werden als von den unwirksamen. Wenn die chemotherapeutische Wirksamkeit irgendwelcher bisher nicht angewandter Verbindungen im Tierversuch geprüft werden soll, wird man auf Vorversuche im Reagenzglas jedenfalls nicht verzichten können, sofern man sich nicht darauf beschränken will, die erforderliche Auswahl empirisch oder willkürlich zu treffen.

Sowohl die Fähigkeit zur Keimtötung wie zur Entwicklungshemmung kann zur Beurteilung der Wirksamkeit gegenüber Tuberkelbazillen verwandt werden; soweit es sich um Vergleiche zwischen verschiedenen Präparaten handelt, kann vor allem die letztere als brauchbares Kriterium gelten. Vielleicht wird es auch möglich sein, genauere Aufschlüsse als bisher über die Art der auf den Tuberkelbazillus ausgeübten Einflüsse und hierdurch mehr Anhaltspunkte für die chemotherapeutische Arbeit zu erhalten, wenn man sich nicht mit der Feststellung begnügt, ob das zu den Untersuchungen verwandte Bakterienmaterial abgetötet oder nur in seinem Wachstum gehemmt ist, sondern die zahlreichen Veränderungen berücksichtigt, die in der morphologischen Struktur des Tuberkelbazillus und in seinem färberischen Verhalten (LANGHOF) sowie in seinen biochemischen, insbesondere kulturellen Eigenschaften, in seiner Virulenz usw. unter der Einwirkung der verschiedenartigen Verbindungen zustande kommen.

Während früher meist Glycerinbouillon zur Prüfung wasserlöslicher Chemikalien verwandt wurde, benützt man jetzt meist synthetische Nährböden (nach SAUTON, LOCKEMANN usw.). Jedoch haben diese Medien den Nachteil, daß es während des Wachstums der Tuberkelbazillen zu mehr oder minder erheblichen Verschiebungen der Wasserstoffionenkonzentration nach der sauren Seite und hierdurch zu Einwirkungen auf die Löslichkeit der geprüften Substanzen kommen kann. PRIGGE und HELMERT (ined.) haben daher gepufferte Nährlösungen angegeben, deren p_H während der Bebrütungsdauer praktisch konstant bleibt, ohne daß das Tuberkelbazillienwachstum beeinträchtigt wird.

Zusammensetzung (Beispiel):

Acid. citric.	2,0	g
Monokaliumphosphat	0,4328	g
Magnesiumsulfat	0,5	g
Eisenammoncitrat	0,05	g
Aqua dest.	100,0	g
Asparagin	4,0	g
Aqua dest.	100,0	g
10 n-NaOH	ca. 4	ccm
p_H auf 7,2 einstellen;		
die Lauge wird tropfenweise zugefügt;		
eventuelles Rücktitrieren nur mit Acid. citric.!		
Monokaliumphosphat	0,0672	g
(zweite Portion!)		
Dinatriumphosphat	0,845	g
Glycerin	60,0	ccm
Aqua dest.	ad 950	ccm

Lösungen der zu prüfenden Chemikalien werden durch Filtration oder Erhitzung keimfrei gemacht und dem sterilen Nährboden in einer Menge von 50 ccm unter aseptischen Kautelen zugesetzt; die zur Kontrolle des Bakterienwachstums dienende Nährlösung wird durch die entsprechende Menge Aqua dest. auf ein Gesamtvolumen von 1000 ccm gebracht.

Während das Wachstum zahlreicher Keime (Colibazillen, Streptokokken, Pneumokokken usw.) durch kleine Mengen gewisser einfacher chemischer Verbindungen, z. B. der Paraaminobenzoësäure, gefördert wird oder von ihrem Vorhandensein mehr oder minder abhängig ist, scheinen derartige Wuchsstoffe für die Entwicklung der Tuberkelbazillen entbehrlich zu sein. Dieser bei der Wahl der Nährböden wichtige Umstand spielt auch für die Erklärung der Hemmungswirkungen gegenüber Tuberkelbazillen eine Rolle, sofern man nicht dem Glycerin, das durch andere Verbindungen (vielleicht mit Ausnahme der Glucose) nicht ersetzt werden kann, eine analoge Bedeutung zusprechen will (PRIGGE¹³). Dieser Auffassung stehen jedoch die Mitteilungen von M. und E. VERMEHREN¹⁴ entgegen, die mit 20 mg Prozent Sulfathiazol im Nährsubstrat eine komplette Hemmung des Wachstums von Tuberkelbazillen bewirken konnten, welche durch Zusatz von 10 mg Prozent Paraaminobenzoësäure völlig aufgehoben wurde. Falls diese Mitteilungen sich bestätigen sollten, hätte man anzunehmen, daß die Tuberkelbazillen selbst Paraaminobenzoësäure aufbauen und für ihre Vermehrung benötigen. Durch Zusatz der Verbindung zum Nährboden wird jedenfalls eine Wachstumsvermehrung nicht erreicht, ebensowenig durch Pantothersäure (PRIGGE und KICKSCH, ined.). Dagegen scheint 2-Methyl-3-oxy-1,4-naphthochinon Wuchsstoffqualität für Tuberkelbazillen zu besitzen (vgl. S. 220).

Als Maß der Wirksamkeit einer chemischen Verbindung gilt im allgemeinen diejenige Konzentration, bei der das Bakterienwachstum eben noch gehemmt wird (STANLEY und ADAMS¹⁵ u. a.). Jedoch vermehren sich Tuberkelbazillen in verschiedenen Kölbchen, zu deren Füllung ein und dieselbe, eine bestimmte Konzentration des wirksamen Chemikals enthaltende Nährflüssigkeit verwendet wurde, vielfach mit ganz verschiedener Intensität; das Wachstum kann in manchen Kölbchen völlig gehemmt sein, während in anderen noch eine deutliche Vermehrung zustande kommt. Auch STANLEY und ADAMS¹⁵ haben derartige Beobachtungen gemacht, allerdings ohne die notwendigen Folgerungen daraus zu ziehen. Da also die für die wirksame Grenzverdünnung sich ergebenden Werte stark zufallsabhängig sind, ist PRIGGE⁷ dazu übergegangen, das Hemmungsvermögen mit Hilfe der Methodik des Kollektivversuches zu studieren. Er konnte zeigen, daß man brauchbare Werte erhält, wenn man zur Prüfung jeder Konzentration eine möglichst große

Anzahl von Kölbchen (10-12 oder mehr) heranzieht, das Wachstum zahlenmäßig kennzeichnet und aus den beobachteten Einzelwerten das Mittel bildet. Nur die Mittelwerte größerer, unter gleichen Bedingungen und zur gleichen Zeit angesetztter Versuchsreihen zeigen Ubereinstimmung, während die Einzelergebnisse stark variieren.

Aber auch für die nach diesem Verfahren bestimmten Grenzverdnnungen ergeben sich schon bei geringfügigen Änderungen der experimentellen Bedingungen stark schwankende Werte. Wie PRIGGE⁷ zeigen konnte, gelangt man zu hinlänglich reproduzierbaren Werten nur durch Anwendung des allgemeinen Standardprinzips auf die Methodik des Reagenzglasversuches.

Zum Studium des Abttungsvermgens wird in einigen Laboratorien die RIDEAL-WALKER-Probe angewandt, bei der die Wirksamkeit der Chemikalien im Vergleich mit Carbolsäure ermittelt wird. HAILER hat hiergegen eingewandt, es sei nicht angängig, jede Verbindung mit Carbolsäure zu vergleichen; zum Vergleich müsse stets ein Reprsentant ihrer eigenen Körperklasse verwandt werden. Immerhin darf der der RIDEAL-WALKER-Probe zugrundeliegende Hauptgedanke als richtig gelten und läßt sich auch bei Hemmungsversuchen mit Vorteil anwenden.

In zahlreichen Untersuchungen wurde beobachtet, daß die durch verschiedene Chemikalien erzielten Hemmungswirkungen bei den hier in Betracht kommenden Änderungen der Versuchsbedingungen (Temperatureinflüsse, Alter der zur Beimpfung dienenden Bakterienkulturen, unkontrollierbare kleinste Unterschiede in der Zusammensetzung des Nährbodens usw.) stets gleichsinnig und gleichmäßig schwanken und daß sich die Wirksamkeit zahlreicher höheren Fettsäuren und ihrer Derivate in einwandfreier Weise durch Vergleich mit Undecylensäure bzw. ihrem Natriumsalz objektiv ermitteln läßt. Unabhängig von den im Einzelversuch gefundenen Werten kann man hiernach einen regelmäßig reproduzierbaren Wert, die mittlere oder „normale“ Hemmungskonzentration bestimmen, welche die studierten Präparate in eindeutiger Weise charakterisiert und einen von zeitlichen Schwankungen unabhängigen Vergleich zwischen ihnen zuläßt (PRIGGE⁷).

Verschiedene Autoren vertreten die Auffassung, die wirksamen Grenzverdnnungen sollten nicht nach ihren Gewichtskonzentrationen, sondern nach ihren molekularen Konzentrationen verglichen werden. Da sich die letzteren durch einfache Umrechnung aus den ersteren ergeben, dürfte es jedoch gleichgültig sein, welche Darstellungsweise man bevorzugt (PRIGGE⁷). Um von den Gewichtskonzentrationen auf die molekularen Konzentrationen überzugehen, hat man lediglich den (in Litern ausgedrückten) Verdünnungsgrad mit dem Molekulargewicht der studierten Substanz zu multiplizieren. Aus dem Verhältnis der wirksamen Konzentration zu demjenigen des Standardpräparates (= 1.0) ergibt sich ohne weiteres die Wirksamkeit jedes Präparates. Zur Erläuterung bringen wir in Tabelle 1 einige wichtige Beispiele, auf die wir später öfters zurückkommen werden.

Tabelle 1

Präparat		Molekulargewicht	Normale Hemmungskonzentration	Molekulare Hemmungskonzentration	Wirksamkeit
Nr.	Bezeichnung				
31	Undecylensaures Natrium	206,2	1 : 10 000	$\frac{1}{2062}$ m	1,0
14	Cyclohexyläthyl-octyl-essigs. Natrium	282,3	1 : 10 000	$\frac{1}{2823}$ m	1,4
44	Undecylsaures Natrium	208,2	1 : 50 000	$\frac{1}{10410}$ m	5,0
30	Chaulmugrasaures Natrium	302,2	1 : 50 000	$\frac{1}{15110}$ m	7,3
62	Dimethyl-benzyl-hydnocarpyl-ammoniumbromid	463,3	1 : 100 000	$\frac{1}{46330}$ m	22,4
37	α -chaulmugroyl-(hydnocarpyl-) β -glycerinphosphorsaures Natrium	478,3	1 : 200 000	$\frac{1}{95660}$ m	46,2

Hiernach lassen sich die Präparate leicht untereinander vergleichen. Man erkennt z. B., daß Präparat 62 etwa 3,1 mal so wirksam ist wie Präparat 30 und Präparat 37 etwa 6,3 mal so wirksam wie Präparat 30 bzw. etwa 2,1 mal so wirksam wie Präparat 62 usw.

Auch Präparate, welche nicht wasserlöslich sind (feste und flüssige Ester, Öle, ölige Lösungen, Emulsionen usw.) können unter gewissen Voraussetzungen im Reagenzglasversuch geprüft werden. PRIGGE und KICKSCH (ined.) haben hierfür einen Nährboden entwickelt, der auf dem Vermögen des Eigelbs, große Olmengen nach Art einer „Mayonnaise“ aufzunehmen, beruht und in folgender Weise hergestellt wird:

1. Die erforderliche Menge der zu prüfenden Substanz wird abgewogen (oder abgemessen) und mit sterilem Olivenöl in sterilem Mörser verrieben.
2. Eier werden steril aufgeschlagen, Eiweiß und Eigelb in sterilen Meßzylindern getrennt aufgefangen.
3. 3 Teile Eiweiß werden mit 1 Teil 5 proz. Glycerinbouillon gemischt (Eiweißbouillon).
4. 10 ccm ölige Lösung werden zu 22,5 ccm Eigelb tropfenweise zugefügt und in sterilem Mörser verrieben („Mayonnaise“); die Gesamtmenge wird mit steriler Pipette zu 67,5 ccm Eiweißbouillon (50,625 ccm Eiweiß entsprechend) zugefügt, das Gemisch auf 12 Röhrchen verteilt (je etwa 8 ccm).

5. Man legt die Röhrrchen schräg und läßt sie in der üblichen Weise bei 85° C erstarren (2 mal 2 Stunden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen).
6. 3-4 Wochen alte Kulturen von Tuberkelbazillen auf Eiernährböden werden mit physiol. NaCl-Lösung (10 ccm für jedes Röhrrchen) übergossen und (mit Hilfe einer Platinnadel) abgeschwemmt; die Emulsionen werden gemischt, man läßt das Gemisch in einem sterilen Gefäß solange absitzen, bis die überstehende Flüssigkeit homogen erscheint.
7. Die Röhrrchen mit den zu prüfenden Verbindungen werden unter Verwendung einer sterilen Kapillare mit je 10 Tropfen der Bakterienemulsion beimpft; als Kontrollen dienen Röhrrchen, denen anstelle der öligen Lösung die entsprechende Menge reinen Olivenöls zugesetzt worden ist.

B e m e r k u n g e n :

Zu 1. Die erforderlichen Verdünnungen werden mit Olivenöl hergestellt. Bei der Prüfung öliger Verbindungen kann auf Verwendung von Olivenöl verzichtet werden; man verwendet dann zur Verdünnung Eigelb.

Zu 2. und 4. Das durchschnittliche Verhältnis von Eigelb zu Eiweiß beträgt etwa 1:2. Bei der Herstellung des Nährbodens benötigt man an Eigelb nicht ganz die Hälfte der an Eiweiß erforderlichen Menge, so daß schließlich etwas Eigelb zurückbleibt. Sobald die für die Herstellung der Ansätze erforderliche Eiweißmenge zusammengekommen ist, brauchen weitere Eier also nicht mehr aufgeschlagen zu werden. —

Die Deutung der mit wasserunlöslichen Verbindungen erhaltenen Resultate ist schwierig, da auf dem Nährboden nur solche Substanzen zur Wirkung gelangen können, die in den Tuberkelbazillus einzudringen oder auf andere Weise unmittelbar auf ihn einzuwirken vermögen. So werden beispielsweise Ester, die hierzu nicht befähigt sind, *in vitro* als unwirksam erscheinen, während sie unter Umständen im Organismus nach erfolgter Verseifung und nach Freiwerden der wirksamen Komponente als therapeutisch aktiv erscheinen können. U. a. hat sich gezeigt, daß der Benzylester der Chaulmugrasäure *in vitro* nur in sehr hohen Konzentrationen etwa von 1% ab, wirksam ist (PRIGGE und KICKSCH, ined.), während er im Tierversuch durch Depotbildung, langsame Aufspaltung und kontinuierliche Abgabe der wirksamen Verbindung zu beachtlichen Wirkungen zu führen vermag (PRIGGE⁶). Umgekehrt ist das chaulmugrasaure Natrium *in vitro* noch in Mengen von 0,002% wirksam, vermag aber den Ablauf der experimentellen Tuberkulose, offenbar wegen seiner schnellen Zerstörung im Organismus und der hierdurch bedingten Flüchtigkeit der Wirkung nicht in erkennbarer Weise zu beeinflussen (PRIGGE⁷).

II. Der Tierversuch

Bei der Durchsicht der zur Chemotherapie der Tuberkulose veröffentlichten Literatur fällt auf, wie gering die Anzahl der über manche Verbindungen veröffentlichten experimentellen Arbeiten im Vergleich mit derjenigen der klinischen Studien ist. Trotz den Erfolgen, die man beim Menschen mit diesen Verbindungen erzielen zu können glaubt, wird allgemein zugegeben, daß sich im Tierversuch exakte Beweise für ihre Wirksamkeit nur selten erbringen lassen.

In Anbetracht der Tatsache, daß die gesamte Chemotherapie ihre Grundlagen und ihre Entwicklung dem Tierexperiment verdankt, hat man vielfach versucht, diesen Widerspruch durch theoretische Erwägungen über den Wirkungsmechanismus zu überbrücken. Man wies darauf hin, der Verlauf der Tuberkulose sei bei künstlich infizierten Tieren, insbesondere bei Meerschweinchen, völlig anders als beim Menschen; vor allem wurde behauptet, der Organismus des Meerschweinchens besitze so wenig eigene Abwehrmöglichkeiten, daß er dem Verlauf der Infektion wehrlos preisgegeben und prinzipiell unfähig sei, die durch eine chemotherapeutische Schädigung der Tuberkelbazillen gegebenen Möglichkeiten auszunützen.

Eine befriedigendere Erklärung wurde erst möglich, nachdem Untersuchungen von PRIGGE⁶ sowie von KÜSTER und MEYER¹⁶ ergeben hatten, daß die experimentelle Tuberkulose des Meerschweinchens und der weißen Maus sehr deutlich beeinflußt werden kann, sofern nur die Behandlung mit wirklich zweckmäßigen chemischen oder physikalischen Mitteln durchgeführt wird (vgl. FELDMAN und HINSHAW^{11, 12}). Für das Versagen anderer Verfahren konnte nach diesen Feststellungen die mangelnde Eignung der Versuchstiere zur Demonstration therapeutischer Effekte nicht mehr verantwortlich gemacht werden. Es lag vielmehr wesentlich näher, in der mangelnden Eignung der Verbindungen selbst die Ursache für den negativen Ausfall der Tierversuche zu suchen. Einen prinzipiellen Widerspruch zwischen den Ergebnissen der experimentellen Forschung und der klinischen Prüfung vermögen wir jedenfalls nicht mehr anzuerkennen, und es liegt kein Grund vor, in der Tuberkuloseforschung die tierexperimentellen Methoden zur Auffindung chemotherapeutisch wirksamer Verbindungen zu vernachlässigen. Daß hiermit nicht gesagt sein soll, es gebe keine prinzipiellen Unterschiede zwischen der Tuberkulose des Menschen und derjenigen der Laboratoriumstiere, versteht sich von selbst. Wie weit die auf experimentellem Wege erzielbaren Ergebnisse mit Nutzen bei der Therapie des tuberkulösen Menschen verwertbar sind, wird daher immer der Kliniker zu entscheiden haben.

Unter den Methoden, mit deren Hilfe sich eine therapeutische Beeinflussung experimentell erzeugter Infektionskrankheiten, vor allem der Tuberkulose, prüfen läßt, darf der Kollektivversuch, der neben

der Reaktion des Einzeltieres das Gesamtverhalten kleinerer oder größerer Gruppen (Kollektive) von Tieren als Kriterium der Wirkung verwendet, immer mehr an Bedeutung beanspruchen. Da die hierfür gültigen Richtlinien in früheren Veröffentlichungen über chemotherapeutische Untersuchungen (PRIGGE^{6, 7, 8, 17, 18, 19, 20}) ausführlich erörtert sind, dürften einige die methodischen Fortschritte klarlegende Ergänzungen an dieser Stelle genügen.

Zur Beurteilung der chemotherapeutischen Wirkung kann jedes Merkmal dienen, welches die zusammenfassende Charakterisierung einer Tiergruppe gestattet. Dagegen erscheint es überaus schwierig, allein aus dem Studium der pathologisch-anatomischen Veränderungen zuverlässige Schlüsse zu ziehen. Die sehr beträchtlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren, die auch beim unbeeinflussten Infektionsablauf festzustellen sind, erschweren es in hohem Maße, ein sicheres Urteil zu gewinnen. Wer einmal beobachtet hat, wie außerordentlich verschieden sich die Tuberkulose in einer größeren Gruppe gleichartiger und auf die gleiche Weise infizierter Tiere zu entwickeln pflegt und wie sehr die zu einem bestimmten Zeitpunkt feststellbaren Befunde auch ohne irgendwelche therapeutische Eingriffe voneinander abweichen, wird große Zurückhaltung in der Bewertung der anatomischen Erscheinungen für unerlässlich halten.

Zuverlässige, auch zahlenmäßig ausdrückbare Ergebnisse können aber erzielt werden, wenn man den gesamten Infektionsverlauf zur Grundlage der Bewertung chemotherapeutischer Wirkungen macht, wobei selbstverständlich die nach dem Tod der Versuchstiere festzustellenden pathologisch-anatomischen Veränderungen als zusätzliches Kriterium dienen können. Möglichst gleichartige und möglichst große Gruppen von Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen) die nach einem von PRIGGE²¹ und SCHAFER²² für Immunitäts-Studien angegebenen Verfahren so zusammengesetzt werden, daß die verschiedenen Körpergewichtsklassen in jeder Serie gleichmäßig vertreten sind, werden mit humanen oder bovinen Tuberkelbazillen infiziert und zum Teil ohne Behandlung beobachtet (Kontrollserien), zum Teil nach wenigen Tagen einer fortlaufenden, meist zweimal in der Woche oder täglich durchgeführten Behandlung (oral, intravenös oder subcutan) unterzogen. An einem passend gewählten „Stichtag“, z. B. dann, wenn 50% der Kontrolltiere gestorben sind, wird der Prozentsatz der in der Versuchsserie überlebenden Tiere ermittelt. Ergeben sich größere Differenzen, so wird nach bekannten mathematisch-statistischen Methoden, insbesondere mit der v. SCHELLINGschen T-Probe geprüft, ob sie als signifikant gelten dürfen oder noch als Zufallsergebnisse angesehen werden können (PRIGGE⁸).

Als Kriterien zur Prüfung der Signifikanz des Unterschiedes im Verhalten behandelter und unbehandelter Tiere können auch Aussagen über die „wahren“ Zentralwerte der Absterbezeiten verwandt

werden. Denken wir uns eine sehr große Population von Tieren mit Tuberkelbazillen infiziert, deren Absterbeordnung verfolgt wird, so läßt sich ein Zeitpunkt angeben, zu dem gerade 50% der sämtlichen Tiere gestorben sind und der als wahrer Zentralwert zu gelten hat. Wird der Versuch (wie nicht anders möglich) nur an einem kleineren, der Gesamtpopulation entnommenen Kollektiv durchgeführt, so wird bis zu diesem Zeitpunkt ein von 50% mehr oder minder abweichender Teil der Tiere zugrunde gegangen sein; und zwar wird es vom Zufall abhängen, ob dieser Teil größer oder kleiner als 50% ist. v. SCHELLING^{23, 24, 25} hat nun Verfahren angegeben, nach denen sich mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit Mutungsgrenzen für die wahren Zentralwerte bestimmen lassen. Unterschiede zwischen den in verschiedenen Versuchsreihen gewonnenen Beobachtungsergebnissen können nur dann als gesichert gelten, wenn die den verglichenen Reihen zugeordneten Mutungsbereiche der wahren Zentralwerte getrennt sind. Da das Verfahren nicht die denkbar engsten Mutungsbereiche liefert, ist nach v. SCHELLING²³ die Chance, daß sie die wahren Werte einschließen, noch höher als die vorgegebene Wahrscheinlichkeit anzusetzen. Der Unterschied zwischen dem Vorgehen von PRIGGE⁸ und demjenigen von v. SCHELLING²⁴ besteht darin, daß ersterer von dem in der Kontrollserie beobachteten Zentralwert und von der in der Versuchsserie zum gleichen Zeitpunkt ermittelten Überlebensrate, letzterer von den Mutungsbereichen der den beiden Versuchsreihen zugeordneten „wahren“ Zentralwerte ausgeht. Da die beiden Verfahren Antworten auf etwas verschiedene Fragestellungen geben, empfiehlt es sich, auf jedes Versuchsmaterial beide Methoden anzuwenden.

Besonders aufschlußreiche Ergebnisse gewinnt man, wenn man die in den behandelten und in den unbehandelten Tierserien sich ergebenden Überlebensraten nicht nur einmal oder mehrmals, sondern fortlaufend während der ganzen Versuchsdauer vergleicht und die Resultate graphisch darstellt. Die graphische Darstellung des Absterbeganges der Versuchstiere vermittelt ein sehr anschauliches Bild vom Gesamtverlauf einer Untersuchung und liefert die wertvollste Unterlage für die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit chemischer Verbindungen. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, den Prozentsatz der Überlebenden als Funktion der Zeit darzustellen (PRIGGE^{6, 8}); man erhält so eine stets absteigende Treppenkurve. Fast gleichzeitig hat auch BLISS²⁶ diese Darstellungsform in die experimentelle Pharmakologie eingeführt. Freilich läßt sich hieraus nicht ohne weiteres ein zahlenmäßig ausdrückbares Urteil über das gewonnene Resultat ableiten.

Ein solches Urteil, das eine höchst komplexe, über einen längeren Zeitabschnitt sich erstreckende Wechselwirkung zwischen Makroorganismus, Mikroorganismus und Chemotherapeuticum — also einen biologischen Prozeß — zusammenfassend bewerten soll, wird

in vielen Fällen überhaupt nicht abgegeben werden können. Immerhin wird es häufig von Nutzen sein, sich einen summarischen Überblick über den Versuchsablauf zu verschaffen, indem man jedes einzelne Tier mit einem charakteristischen, das Endergebnis maßgeblich beeinflussenden Merkmal in eine Rechnung einsetzt. Ein derartiges Merkmal ist die vom Infektionstermin gerechnete Überlebensdauer oder „Absterbezeit“ der Versuchstiere.

Unter Berücksichtigung der Überlebensdauer sind bereits zahlreiche pharmakologische, chemotherapeutische, neuerdings auch immunbiologische Untersuchungen durchgeführt worden, da sie in vielen Fällen eine sinnvolle Mittelwertbildung ermöglicht; seit langem ist jedoch bekannt, daß sich manche experimentell gewonnenen Beobachtungen dem in einem größeren Kollektiv gefundenen Zahlenmaterial nur schwer einordnen lassen. Beispielsweise verlängern sich die Absterbezeiten vergifteter oder infizierter Tiere mit abnehmender Gift- oder Bazillendosis nicht in uneingeschränkter Weise. Von einer gewissen mehr oder minder scharf bestimmbaren Grenzdosis ab beobachten wir vielmehr, daß nur noch ein Teil der Versuchstiere zugrunde geht, während die übrigen nicht etwa verspätet sterben, sondern ihrer Erkrankung überhaupt nicht mehr erliegen. Wenn die einverleibte Gift- oder Bazillendosis hinter einem gewissen, von Tier zu Tier verschiedenen „Schwellenwert“ zurückbleibt, tritt die erwartete Wirkung nicht mit verstärkter Verzögerung, sondern gar nicht mehr auf. Das gilt auch für experimentelle Infektionen mit Tuberkelbazillen (vgl. PRIGGE⁸, a.a.O. S. 445).

Die rechnerische Behandlung solcher Beobachtungsergebnisse hat man auf verschiedenen Wegen versucht. Z. B. setzt KISSKALT²⁷ die Absterbezeit der überlebenden Tiere = ∞ . Es ist allerdings einzuwenden, daß hierbei eine Mittelwertbildung in der üblichen Weise überhaupt nicht vorgenommen werden kann; das arithmetische Mittel der Absterbezeiten wird = ∞ , sobald nur ein einziges Tier am Leben bleibt. Andere Autoren lassen die überlebenden Tiere ganz unbeachtet und berücksichtigen bei der Berechnung des Mittelwertes nur die gestorbenen Tiere. Ein solches Verfahren muß freilich als äußerst anfechtbar gelten.

Eine Beseitigung der angedeuteten Schwierigkeit ist PRIGGE⁸ auf einem sehr einfachen Wege gelungen. Um Werte zu gewinnen, die auch in den erwähnten Fällen eine sinnvolle Mittelwertbildung gestatten, hat er an Stelle der Absterbezeiten die Absterbegeschwindigkeiten der Versuchstiere eingeführt.

Setzt man die „Absterbegeschwindigkeit“ eines Tieres, welches 1 Tag (24 Stunden) nach der Vergiftung stirbt, = 1, so ergibt sich für ein Tier, das nach $\frac{1}{2}$ Tag (12 Stunden) stirbt, die Absterbegeschwindigkeit 2, für ein erst nach 2 Tagen (48 Stunden) sterbendes Tier die Absterbegeschwindigkeit 0,5 usw. Als Absterbegeschwindigkeit wird somit der reziproke Wert der in Tagen gemess-

senen Absterbezeit des einzelnen Versuchstieres definiert. Da sich für Tiere, die am Leben bleiben und deren Absterbezeit nach KISS-KALT = ∞ zu setzen wäre, die Absterbebeschwindigkeit Null ergibt, ist eine Berücksichtigung sämtlicher Versuchstiere und eine vernünftige Mittelwertbildung in allen Fällen gewährleistet.

Die Einführung der Absterbebeschwindigkeiten führt auf das sog. „harmonische Mittel“ der Absterbezeiten; letzteres ist der reziproke Wert des arithmetischen Mittels der in obiger Weise definierten Absterbebeschwindigkeiten. In denjenigen Fällen, in denen nicht sämtliche zu einem Kollektiv gehörigen Tiere sterben und die Bildung des arithmetischen Mittels der Absterbezeiten somit unmöglich wird, läßt sich die durchschnittliche Überlebensdauer dennoch in zweckmäßiger Weise durch das harmonische Mittel charakterisieren. Wenn alle Tiere zugrunde gehen, kann man sowohl das arithmetische wie das harmonische Mittel der Absterbezeiten verwenden. Verfahren zur statistischen Sicherung der Differenz von mittleren Absterbezeiten konnten bisher nicht entwickelt werden, da die Verteilung der Absterbezeiten infizierter Tiere schwer durchschaubaren Gesetzen unterliegen (CAVALLI und MAGNI).

Auch der in den einzelnen Kollektiven beobachtete Zentralwert könnte zur Charakterisierung der studierten Gruppen herangezogen werden, zumal sich dieser Wert — ebenso wie das harmonische Mittel — auch dann bilden läßt, wenn ein Teil der Tiere am Leben bleibt. Da hierbei jedoch nicht der für jedes einzelne Tier ermittelte Absterbetermin in die Rechnung eingesetzt, die Versuchsdaten also nicht vollständig ausgenützt werden, ist das Verfahren zur Kennzeichnung der verschiedenen Gruppen ungeeignet. Dagegen ist es möglich, etwaige Differenzen zwischen den empirischen Zentralwerten mit Hilfe der oben erörterten SCHELLINGschen Methode zu sichern; es ist daher nicht ohne Interesse, auch die letzteren zu kennen, wenn die Unterschiede im Verhalten zweier Kollektive auf Grund der für die wahren Zentralwerte ermittelten Mutungsbereiche beurteilt werden.

Besonders schwierig wird die Beurteilung, wenn sich eine therapeutische Wirkung bei fortgesetzter Applikation einer Verbindung verstärkt oder umgekehrt etwa von einem dystherapeutischen Effekt abgelöst wird. Im allgemeinen wird die graphische Darstellung der Absterbeordnung den ersten Hinweis auf das Vorliegen derartiger Verhältnisse geben, während durch Mittelwertbildungen gegenläufige Prozesse leicht verwischt werden können (PRIGGE⁸). Eine objektivere Behandlung der Untersuchungsergebnisse läßt sich dann nur erreichen, wenn die Differenzen zwischen den in der Kontrollserie und in der Versuchsserie ermittelten Überlebensraten an mehreren Stichtagen ermittelt und statistisch geprüft werden, z. B. nach dem Tod von 25% und 75% der Tiere des einen Kollektivs (PRIGGE⁸). v. SCHELLING²⁴ konnte die für die wahren Zentralwerte entwickelte

Methode so verallgemeinern, daß man auch die Mutungsbereiche für diejenigen Termine erhält, zu denen ein beliebiger wahrer Anteil, also z. B. ebenfalls 25% oder 75% der den beiden verglichenen Kollektiven entsprechenden Tiere gestorben sein wird. Somit sind auch zur Behandlung der bei gegenläufigen Wirkungen gewonnenen Versuchsergebnisse zwei verschiedenartige Verfahren verfügbar.

Die bisher erörterten Methoden führen zu qualitativen Resultaten; sie beantworten die allgemeine Frage, ob eine Substanz wirksam ist oder nicht. Sofern Verbindungen von gesicherter Wirksamkeit zur Verfügung stehen, läßt sich auch eine Messung des therapeutischen Vermögens durchführen, wenn einer der wirksamen Körper als Standardpräparat (Vergleichspräparat) definiert wird. Zu der aus unbehandelten Tieren bestehenden Kontrollserie treten dann eine oder mehrere Gruppen von Tieren, die mit dem Standardpräparat behandelt werden. Der Vergleich der Überlebensraten oder anderer für das Verhalten der Tierkollektive charakteristischen Werte gibt Auskunft darüber, ob eine Verbindung höhere, gleiche oder geringere Wirksamkeit besitzt als das Vergleichspräparat. Wird die Wirkung verschiedener Mengen der verglichenen Verbindungen ermittelt, so läßt sich ferner feststellen, welche Dosis der geprüften Verbindung einer bestimmten Menge des Standardpräparates äquivalent ist (PRIGGE⁶). Aus dem Gewichtsverhältnis der äquivalenten Dosen ergibt sich ohne weiteres ein Maß für die Wirksamkeit jedes Präparates, wobei das Molekulargewicht, ebenso wie bei Reagensglasversuchen, mitberücksichtigt werden kann (vgl. oben).

PRIGGE und MOBUS (ined.) haben nach diesem Verfahren während der Jahre 1941—1943 die Wirksamkeit zahlreicher Sulfonamide gegenüber der experimentellen Pneumokokkeninfektion der weißen Maus studiert, wobei Sulfapyridin als Standardpräparat diente. Es wurden z. B. als Äquivalent von 1,5 mg Sulfapyridin 0,5 mg Pyrimal und 1 mg Globucid gefunden; die Vergleiche wurden auf Grund der durchschnittlichen Überlebensdauer (harmon. Mittel) der mit den verschiedenen Präparaten und Dosen behandelten Tierkollektive vorgenommen. Da die Molekulargewichte der 3 Verbindungen (261,2—284,2—251,2) nur wenig verschieden sind, ergibt sich hieraus, daß Pyrimal etwa doppelt so wirksam ist wie Sulfapyridin, während Globucid dem Standardpräparat gegenüber hinsichtlich seiner absoluten Wirksamkeit keinen Vorteil bietet. Dieses Resultat steht in guter Übereinstimmung mit der Bewertung, die den Verbindungen später in der Praxis zuteil geworden ist. —

Um das Versagen der meisten Verbindungen gegenüber der experimentellen Tuberkulose der Laboratoriumstiere im Vergleich mit den beim Menschen vermeintlich gewonnenen Erfolgen erklären zu können, erwähnt man vielfach die in der Tat sehr erheblichen Unterschiede zwischen dem Ablauf der menschlichen und der experimentellen Erkrankung. Wie bereits angedeutet wurde, muß diese Erklärung nach den von PRIGGE⁶ sowie KÜSTER und MEYER¹⁶ gewonnenen Ergebnissen jedoch als unzutreffend erachtet werden. Es

wird bei der Diskussion der mit Goldverbindungen erzielten Resultate noch näher zu erörtern sein, daß trotz der Größe der hier vorliegenden Divergenzen an der Bedeutung des Modellversuches nicht gezweifelt werden kann. Hier sei insbesondere darauf hingewiesen, wie wenig begründet die Annahme ist, daß der Organismus der Versuchstiere infolge des Fehlens eigener Abwehrmöglichkeiten dem Verlauf der Infektion wehrlos preisgegeben sei. Sieht man von der Frage ab, ob ein akuter Infektionsverlauf im Hinblick auf das erstrebte Ziel der Auffindung chemotherapeutisch brauchbarer Substanzen nicht vielleicht gerade besonders erwünscht wäre, da hier nur hochwirksame Verbindungen zur Geltung kommen können, so muß zunächst festgestellt werden, daß die Annahme einer völligen oder auch nur weitgehenden Schutzlosigkeit der Versuchstiere gegenüber der tuberkulösen Infektion experimentell nicht gestützt ist. Die Untersuchungen von PRIGGE^{6, 8} sowie von KUSTER und MEYER¹⁶ haben vielmehr erwiesen, daß auch Laboratoriumstiere ein individuell ganz verschieden ausgeprägtes Abwehrvermögen gegenüber der tuberkulösen Infektion besitzen, dem es zu verdanken ist, daß der Krankheitsverlauf in einem größeren Kollektiv gleichartig infizierter Tiere extreme Unterschiede zwischen dem Verhalten der Einzelindividuen erkennen läßt: neben hochakut verlaufenden Tuberkulosen können wir ganz langsam sich entwickelnde, chronische Krankheitsfälle beobachten. Ja es kommt sogar vor, daß unter Bedingungen, die den Ansterkungsverhältnissen beim Menschen entsprechen, also nach Infektionen mit wenigen Keimen oder mit schwach virulentem Material manche Tiere völlig gesund bleiben und nicht einmal mit Drüsenschwellung reagieren. Aber nicht nur das Verhalten der zu einem und demselben Kollektiv gehörigen Individuen ist sehr variabel (PRIGGE²⁰). Auch der für das Kollektiv charakteristische Durchschnittsverlauf sowie die Ausprägung der extremen Formen schwanken, je nach dem Infektionsmodus, ganz beträchtlich. Der Experimentator hat es also in der Hand, die Erkrankung so zu gestalten, wie es für die Durchführung der Versuche jeweils als besonders vorteilhaft erscheint.

Dabei dürfte es, wie vor allem KUSTER und MEYER¹⁶ betonen, nicht vorteilhaft sein, den Krankheitsprozeß durch spezifische Umstimmung des Organismus zu verändern. Einige Untersucher haben z. B. bei Kaninchen dadurch eine langsam verlaufende Tuberkulose erzeugt, daß sie die Tiere zunächst mit schwachvirulenten (humanen) Tuberkelbazillen vorbehandelten und nach einiger Zeit mit vollvirulenten bovinen Keimen reinfizierten. KUSTER und MEYER weisen aber darauf hin, daß gerade bei solchen Tieren starke natürliche Heilungsvorgänge einsetzen, die die Beurteilung von therapeutischen Maßnahmen sehr erschweren, vor allem dann, wenn die Untersuchungen sich vorwiegend auf das Studium der pathologisch-anatomischen Veränderungen in den verschiedenen Stadien des Krankheitsverlaufes erstrecken, aus deren Unterschieden Rückschlüsse auf die Heilungstendenz der Krankheit gezogen werden sollen.

Irgendwelche äußere Einwirkungen auf den Krankheitsverlauf sind freilich auch gar nicht notwendig, da die Dosierung der Infektion nach Menge und Virulenz der Bazillen bei größerer experimenteller Erfahrung als Mittel der Wahl zur Erzielung eines mannigfaltig abgestuften Infektionsverlaufes gelten darf. Wenn an dieser Tatsache immer wieder Zweifel laut werden, so dürfte dies vor allem dadurch bedingt sein, daß die außerordentliche Spannweite in der Dosierung, welche erst eine nennenswerte Abstufung des Infektionsverlaufes gewährleistet, vielen Untersuchern unbekannt ist.

Tabelle 2.

Absterbezeiten (in Tagen) von Meerschweinchen nach subcutaner Infektion mit humanen Tuberkelbazillen, Stamm Tb 1; Infektion am 8. III. 1938.

Nummer des Tieres*)	Infektionsdosis			
	Serie A 0,0001 mg	Serie B 1 0,1 mg	Serie B 2 0,1 mg	Serie C 100 mg
1	14	10	12	10
2	15	27	13	10
3	23	34	28	20
4	27	36	30	20
5	39	39	42	25
6	41	42	44	32
7	45	43	45	33
8	45	44	47	38
9	53	52	45	35
10	57	52	52	39
11	76	53	52	39
12	76	53	57	46
13	77	53	58	48
14	83	55	65	49
15	98	61	67	49
16	111	66	68	50
17	112	68	68	52
18	114	75	69	52
19	158	76	70	54
20	161	103	71	72
Im Durch- schnitt:	71	52	50	39
		51		

*) Die Tiere sind nach ihrer Überlebensdauer geordnet.

Tabelle 2 bringt ein charakteristisches Beispiel für die mit verschiedenen Infektionsdosen eines und desselben Tuberkelbazillenstammes erzielten Unterschiede im Ablauf der tuberkulösen Infektion bei Meerschweinchen (PRIGGE⁸). Dabei darf die Frage, ob die von

zahlreichen Untersuchern beobachtete besonders hohe Anfälligkeit der Versuchstiere während der ersten Tage und die nicht durch nennenswerte anatomische Veränderungen verursachten Todesfälle innerhalb dieser Periode durch ein „tuberkulöses Ultravirus“ oder durch andere, mit der artefiziellen Infektion zusammenhängende Faktoren bedingt werden, aus der Diskussion ausgeschieden werden.

Wie Tabelle 2 zeigt, verkürzen sich die Absterbezeiten mit steigender Infektionsdosis zwar deutlich; aber die Verkürzung erfolgt in ganz anderem Verhältnis als die Erhöhung der Infektionsdosis. Eine bemerkenswerte Beschleunigung des durchschnittlichen Infektionsverlaufes ist erst durch Erhöhung der Bazillendosis auf das Tausendfache — z. B. von 0,1 γ auf 0,1 mg und von 0,1 mg auf 0,1 g (!) — zu erzielen. Da die Abstufung der Bazillendosis im allgemeinen innerhalb sehr viel engerer Grenzen erfolgt, ist es nicht erstaunlich, daß der Zusammenhang zwischen Infektionsdosis und Infektionsablauf vielfach angezweifelt worden ist. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Menge von 0,1 γ feuchter Tuberkelbazillen nach den üblichen Schätzungen immerhin der noch sehr gewaltigen Anzahl von 100 000 — 200 000 Keimen entspricht.

Noch wichtiger als die Menge der injizierten Bazillen ist ihre Virulenz. Während z. B. bovine Tuberkelbazillen bei weißen Mäusen im allgemeinen nur ganz langsam sich entwickelnde Krankheitsprozesse auslösen, gelingt es mit Keimen eines besonderen Stammes (Tb 8), schnell verlaufende Tuberkulosen zu erzeugen, welche vorwiegend die Lunge befallen. Bei geeigneter Infektionsweise entwickelt sich eine äußerst charakteristische akute Erkrankung, die regelmäßig innerhalb von 2-3 Wochen zum Tode führt (PRIGGE^{6, 8}, KÜSTER und MEYER¹⁶). Die Absterbezeiten drängen sich bei diesen Erkrankungsformen auf ein sehr enges Intervall zusammen. Derartige Unterschiede des Krankheitsverlaufes in Abhängigkeit von der Virulenz des infizierenden Stammes werden bei ausgedehnteren Untersuchungen recht häufig beobachtet, wenn auch nicht immer in so krasser Form.

Kaum beachtet wird auch, daß die Art der Infektion den Verlauf der experimentellen Erkrankung stark zu beeinflussen vermag. Nur nach intravenöser Injektion der Bakterien kommt es bei der weißen Maus zur bevorzugten Entwicklung einer Lungentuberkulose, während bei einem anderen Infektionsmodus eine derartige Beschränkung auf ein bevorzugtes Organ nicht erkennbar wird. Es ist anzunehmen, daß die starke Überschwemmung der Lungenkapillaren im ersteren Falle die wesentliche Ursache für die Lokalisation der Erkrankung bildet. Insbesondere sei schließlich noch auf die klassischen Untersuchungen von DIEHL hingewiesen, welche die Bedeutung von erblichen Faktoren für das Zustandekommen der Lungentuberkulose oder der Tuberkulose anderer Organe eindringlich präzisiert haben.

III. Biochemie des Tuberkelbazillus

Noch kurz vor Beendigung des Krieges haben ROULET und BRENNER²⁸ eine zusammenfassende Übersicht unseres gesamten Wissens über den chemischen Aufbau des Tuberkelbazillus erscheinen lassen. Wir können uns daher auf die Erwähnung einiger weniger noch später bekannt gewordener Untersuchungen und auf die Diskussion verschiedener von ROULET und BRENNER nicht näher erörterter Erkenntnisse beschränken, die im Hinblick auf chemotherapeutische Fragestellungen als besonders wichtig erscheinen.

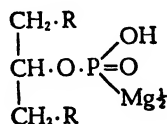
Während man im Ausland, vor allem in den angelsächsischen Ländern und in Dänemark, schon seit langem erhebliche Fortschritte auf dem Gebiet der Tuberkulinforschung gemacht hat (Übersicht bei SEIBERT²⁹), beginnt man sich mit den hier gewonnenen Ergebnissen in Deutschland erst neuerdings zu beschäftigen. Soweit ein abschließendes Urteil schon jetzt möglich ist, baut der Tuberkelbazillus einen Eiweißkörper mit dem Molekulargewicht 36 000 auf, der nach dem Absterben der Keime (oder vielleicht bereits während der Vermehrung) in sehr beträchtlichen Mengen in das Kulturmedium übergeht und bei schonender Aufarbeitung, insbesondere bei Vermeidung höherer Temperaturen, in kristallisierbarer Form gewonnen werden kann (SEIBERT, PEDERSEN und TISELIUS^{29, 30}). Dieser Eiweißkörper, der in Deutschland als Tuberkulin-Muttersubstanz (TMS) bezeichnet und in kleinem Umfange industriell hergestellt wird, besitzt alle Eigenschaften des Tuberkulins, unterscheidet sich von letzterem aber insofern, als er ein Vollantigen ist: während der Säugetierorganismus durch Vorbehandlung mit Tuberkulin im allgemeinen keine Allergie erwirbt, bewirkt die parenterale Einverleibung von TMS eine Sensibilisierung sowohl gegen TMS wie gegen Tuberkulin und die Bildung von präzipitierenden Antikörpern (s. PRIGGE und DOHMEN³¹, PRIGGE³²). Unter der Einwirkung gröberer physikalischer oder chemischer Eingriffe, vor allem höherer Hitzegrade und ungeeigneter Fällungsmittel (Trichloressigsäure anstelle von Ammonsulfat), kommt es zu einer partiellen Zerstörung der TMS (SEIBERT). In erhitzten Kulturfiltraten findet man vor allem eine Verbindung mit dem Molekulargewicht 16 000, die noch volle Tuberkulinwirksamkeit, aber keine echten antigenen Eigenschaften, sondern nur den Charakter eines Haptens besitzt. Gereinigte Tuberkulin-Präparate, die in der Hauptsache diesen Körper enthalten, werden mit Vorteil anstelle von Alt-Tuberkulin verwandt und verdienen wegen des Fehlens von unspezifischen Ballaststoffen, Bouillonbestandteilen, Pepton usw. für diagnostische Zwecke den Vorzug; sie kommen unter der Bezeichnung GT (Gereinigtes Tuberkulin) auch bereits in die Hand der deutschen Ärzte und sind mehrfach in großen Versuchsreihen erprobt worden (THIEL, ROEDIGER [ined.] u. a.). Da PRIGGE und

KICKSCH (ined.) bestätigen konnten, daß man mit TMS Meer-schweinchen sowohl gegen den genuinen Eiweißkörper wie — in etwas geringerem Maße — auch gegen GT anaphylaktisch machen kann, wurde TMS auch zur Sensibilisierung tuberkulinnegativer Personen anstelle des BCG herangezogen (ROEDIGER, ined.). Noch nicht völlig geklärt ist die Frage der Dosierung, da die zur Erzielung einer positiven Tuberkulin-Reaktion erforderlichen Mengen individuell sehr verschieden sind: in manchen Fällen reichen Mengen von 0,5—1,5 mg TMS aus, während in anderen beträchtlich höhere Dosen erforderlich zu sein scheinen. PRIGGE und KICKSCH (ined.) haben auch untersucht, ob bei Versuchstieren mit TMS eine Immunität gegen die Infektion mit Tuberkelbazillen erzeugt werden kann, haben jedoch noch kein abschließendes Ergebnis gewonnen. Die quantitativen Bedingungen der Infektion scheinen hier entsprechend den Vorstellungen von HAMBURGER³³ von besonderer Bedeutung zu sein. Ebenso wie für den BCG ist für die TMS bezüglich der Fähigkeit, immunisatorisch zu wirken, ein endgültiges Urteil einstweilen noch nicht möglich. —

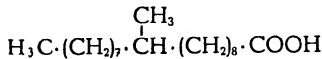
ANDERSON und NEWMAN^{34, 35} haben bereits vor 14 Jahren aus dem acetonlöslichen Fett von humanen Tuberkelbazillen ein als Phthiocol bezeichnetes Pigment isoliert, das die Aufmerksamkeit zahlreicher Untersucher auf sich gezogen hat und neuerdings für chemotherapeutische Fragestellungen Bedeutung gewinnt. Zur Aufklärung der Konstitution des Phthiocols sind zahlreiche Arbeiten unternommen worden, u. a. von WEYGAND und SCHRODER³⁶. Hiernach steht es fest, daß Phthiocol als 2-Methyl-3-oxy-1,4-naphthochinon anzusprechen ist; die Konstitution ist durch zahlreiche Synthesen erwiesen. Das Pigment wird z. T. frei, z. T. in gebundener Form gefunden. Ob der Tuberkelbazillus Phthiocol selbst oder 2-Methyl-3-phythyl-1,4-naphthochinon (= Vitamin K₁) oder eine ähnliche Verbindung aufbaut, die sich erst bei der Isolierung in Phthiocol umwandelt, steht noch nicht fest. Von prinzipieller Bedeutung dürfte aber der Umstand sein, daß, wie TOYAMA³⁷ nachweisen konnte, Phthiocol die Vermehrung von Tuberkelbazillen begünstigt und vielleicht die Funktion eines Wuchsstoffes ausübt. Nach CATTANEO und SARTORI soll es sich in stark alkalischem Milieu ($p_H > 10,4$) in ein labiles, halbhydriertes „Semichinon“ umwandeln, wobei ein oszillierendes Elektron auftritt. Dem Semichinon scheint erhebliche Bedeutung für den Ablauf der lebenswichtigen Oxydations-Reduktions-Prozesse des Tuberkelbazillus zuzukommen. Jedenfalls darf es als sicher gelten, daß Abkömmlinge des 2-Methylnaphthalins eine irgendwie geartete Rolle im Stoffwechsel des Tuberkelbazillus spielen. Hierauf bezügliche Überlegungen gaben den Anstoß, chemotherapeutisch wirksame Gruppen in das 2-Methylnaphthalin einzuführen, um deren Eindringen in die Keime zu erleichtern (WILLSTAEDT³⁸). Auch der Gedanke, Verbindungen

herzustellen, welche als „Hemmstoffe“ wirken, mag bei diesen Arbeiten mitgesprochen haben. In der Tat haben sich einige der nach diesem Prinzip hergestellten Substanzen im Reagenzglasversuch als aktiv erwiesen; sie vermochten das Wachstum von Tuberkelbazillen noch in geringen Konzentrationen zu hemmen. In Deutschland sind das Phthiocol und seine (hypothetischen) Antagonisten bisher wenig beachtet worden.

Noch größeres Interesse als die beiden besprochenen Substanzen hat eine vom Tuberkelbazillus aufgebaute Phosphatidsäure gefunden. Entsprechend den schon zu Beginn des Jahrhunderts geäußerten Ansichten von STERNBERG³⁹ sprechen Untersuchungen von ANDERSON, SABIN, ROULET und BLOCH, MACHEBOEUF u. a. sehr nachhaltig dafür, daß die bei der fraktionierten Extraktion der Tuberkelbazillen mit organischen Lösungsmitteln gewonnene Phosphatidfraktion der Träger der essentiellen pathogenen Wirkung des Tuberkelbazillus bzw. seines tuberkulogenen Vermögen, also seiner Fähigkeit, Tuberkel zu erzeugen, ist. Das ANDERSONsche Phosphatid scheint nicht nur in Anwesenheit des Serums von Tuberkulösen Komplement zu binden, sondern auch — ohne Bindung an Eiweiß — die Bildung von Antikörpern auslösen zu können, also ein Vollantigen zu sein, wenigstens in ungereinigtem Zustande. MACHEBOEUF und FAURE fanden in der Phosphatidfraktion vor allem eine oder mehrere Glycerid-Phosphorsäuren, die mit Inosit bzw. mit inosithaltigen und anderen Zuckern verbunden sind; die Phosphatide des Tuberkelbazillus unterscheiden sich somit durch das Fehlen des Stickstoffs erheblich von den cholinhaltigen Lecithinen. Diese bei der Reinigung anfallenden Körper sind ebenfalls serologisch aktiv und reagieren mit den entsprechenden Antikörpern, vermögen die Bildung von Antikörpern jedoch nicht selbst hervorzurufen; sie besitzen also, ähnlich wie das oben erörterte Abbauprodukt der TMS, Haptencharakter. ROULET und BLOCH⁴⁰ konnten als biologisch aktiven, d. h. tuberkulogenen Bestandteil der Phosphatidfraktion das, wahrscheinlich saure, Magnesiumsalz einer Diglyceridphosphorsäure nachweisen, also eine Verbindung, der etwa die nebenstehende Konstitution zukommt. Diese Phosphatidsäure unterscheidet sich von anderen in der Natur vorkommenden Verbindungen durch ihren Fettsäureanteil (R). Es handelt sich hier um zwei flüssige gesättigte Fettsäuren, die spezifische Bedeutung besitzen dürften, jedoch nur im Gesamtmolekül der Phosphatidsäure bzw. nach einem intrazellulären hydrolytischen Spaltungsprozeß ihre volle tuberkulogene Wirksamkeit auszuüben vermögen, die Tuberkulostearinsäure und insbesondere die Phthionsäure. Vielleicht kommt der Phosphatidsäure und sogar



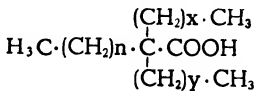
den an ihrem Aufbau beteiligten Fettsäuren ebenfalls Haptencharakter zu. Die älteren Befunde von SABIN widersprechende Feststellung, daß die Phosphatidsäure zur Tuberkelbildung in höherem Maße befähigt ist als die freie Phthionsäure, erklärt BLOCH aus dem Umstand, daß das Gesamtmolekül eine hydrophobe Paraffinkette und den hydrophilen Glycerinphosphorsäurerest enthält. Der ersteren verdankt sie ihre Fettlöslichkeit, dem letzteren die Fähigkeit zur Bildung wäßriger Emulsionen; sie wird also von den Zellen sehr viel leichter aufgenommen und in ihnen sehr viel feiner verteilt als die freie Fettsäure. Die letztere wird alsdann intrazellulär infolge eines hydrolytischen Spaltungsprozesses frei.



Die Konstitution der Tuberkulostearinsäure ist bereits ziemlich weitgehend aufgeklärt; sie ist 10-Methylstearinsäure.

Die Verbindung schmilzt bei 10-11⁰ C. Die synthetische *dl*-10-Methylstearinsäure schmilzt zwar etwa 10⁰ höher; jedoch kommt diesem Umstand in Anbetracht der guten Übereinstimmung der übrigen Eigenschaften wohl keine Bedeutung zu, weil das Naturprodukt eine optisch aktive Verbindung mit sehr geringer Drehung sein könnte.

Noch nicht völlig geklärt ist der Aufbau der Phthionsäure. Sie besitzt die Bruttoformel C₂₆H₅₂O₂. Nach STENHAGEN und STALLBERG⁴¹ handelt es sich um eine

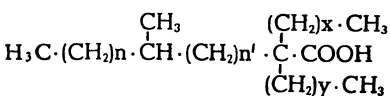


α, α -disubstituierte Fettsäure, nebstehende Konstitutionsformel konnte wahrscheinlich gemacht werden.

Hierin ist zu setzen:

$n+x+y = 21$; $n = 8$ bis 13; $x = 0$ oder 1; $y = 8$ bis 13; $n \neq y$.

Nach BIRCH und ROBINSON⁴² ist $n = 11$, $x = 1$, $y = 9$; hiernach wäre die Phthionsäure eine α -Aethyl- α -decyl-tetradecylsäure. BUU-HOI und CAGNIANT⁴³ haben hiergegen jedoch eingewandt, daß das Amid der synthetisch hergestellten α -Aethyl- α -decyl-tetradecylsäure erst bei 87⁰ C schmilzt, das Amid des Naturproduktes schon bei 45⁰. Dieser Unterschied widerlegt die Annahme von BIRCH und ROBINSON zwar nicht völlig, da das synthetische Produkt ein Racemat, die Phthionsäure dagegen eine optisch aktive Verbindung ist. Immerhin muß die Identität der natürlichen und der synthetischen Säure als zweifelhaft erscheinen. BUU-HOI und CAGNIANT



nehmen auf Grund eigener Untersuchungen eine weitere Verzweigung an und geben der Phthionsäure die Formel.

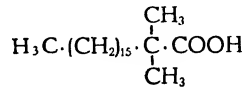
Hierin bedeutet $n + n' + y = 18$ oder 19, $x = 0$ oder 1.

Besonderes Interesse haben die aus der spezifisch wirkenden Phosphatidsäure des Tuberkelbazillus gewonnenen verzweigten Fett-

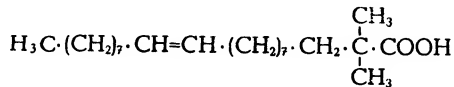
säuren gewonnen, seitdem sich ergeben hat, daß sie — in geeigneter Dosierung — auch für sich allein qualitativ ebenso zu wirken vermögen wie die Glyceridphosphorsäure (ANDERSON⁴⁴, FETHKE⁴⁵, DESBORDES und PARAF⁴⁶ u. a.). Nach den Untersuchungen von BUU-HOI und CAGNIANT⁴³ sowie von BUU-HOI und RATSIMAMANGA⁴⁷ vermögen auch synthetische Säuren, die der Phthionsäure in ihrem Aufbau ähneln, gleichartige Wirkungen hervorzurufen wie diese, z. B. die α , α -Dimethylstearinsäure, während das unverzweigte Isomere $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_{18}$

$\cdot \text{COOH}$ (Arachinsäure) inaktiv ist.

Übrigens sprechen verschiedene Umstände für die Vorstellung,

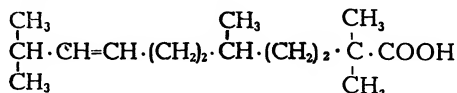


daß der Tuberkelbazillus nicht Phthionsäure, sondern entsprechende ungesättigte „Dehydrophthionsäuren“ aufbaut, die erst bei der Verseifung des Glycerids in Phthionsäure übergehen. Es steht hiermit in Übereinstimmung, daß die (als α , α -Dimethyloleylessigsäure bezeichnete) ungesättigte 2,2-Dimethyl-eikosen-(11)-säure-(1)



als besonders wirksam befunden wurde. Wenn sich diese Auffassung bestätigen sollte, wäre auch eine Erklärung für den durch die Untersuchungen von ROULET und BLOCH noch nicht ganz verständlich gemachten Sachverhalt erbracht, daß die Phosphatidsäure wirksamer ist als die aus ihr hergestellte Phthionsäure.

PARAF und DESBORDES⁴⁸ berichten ferner, daß sie mit ungesättigten Säuren dieses Typs durch mehrmalige subkutane Injektion kleiner Dosen (10 mg) bei Meerschweinchen eine Tuberkulinallergie hervorgerufen haben und daß die Infektion mit lebenden Tuberkelbazillen bei den vorbehandelten Tieren unter den Erscheinungen des KOCHschen Phänomens verlaufen sei. Umgekehrt bewirkte die Injektion von 10 mg Säure bei tuberkulösen Tieren das Auftreten einer sehr ausgeprägten hyperergischen Reaktion, ebenfalls nach Art eines KOCHschen Phänomens. Auch bei tuberkulinpositiven Menschen konnten mit α , α -disubstituierten Fettsäuren charakteristische Hautreaktionen ausgelöst werden, während tuberkulinnegative Individuen stets reaktionsfrei blieben. Als sehr geeignet zum Nachweis des Phänomens erwies sich u. a. die mehrfach verzweigte ungesättigte 2, 2, 5, 10-Tetramethyl-undecen-(8)-säure-(1)



PARAF, DESBORDES, BUU-HOI, RATSIMAMANGA und CAGNIANT⁴⁹ haben diese Feststellungen später dahin berichtet, daß sie

den Grad der Allergie bei den mit den studierten Carbonsäuren vorbehandelten Tieren als verhältnismäßig gering und das nach Infektion mit lebenden Tuberkelbazillen bei ihnen beobachtete KOCHSche Phänomen als abgeschwächt bezeichnen; dagegen wurden bei primär tuberkulösen Tieren nach späterer Säureinjektion stets sehr charakteristische allergische Erscheinungen beobachtet. Die Autoren erklären diese quantitativen Unterschiede — wohl in Analogie zu den Befunden von MACHEBOEUF — durch die Annahme, daß die studierten Fettsäuren Haptencharakter besitzen, für sich allein also keine ausgeprägte Allergie zu erzeugen, dagegen im tuberkulösen, also bereits allergischen Organismus die gleichen Reaktionen auszulösen vermögen wie ein Vollantigen.

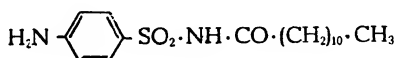
Nach den mitgeteilten Beobachtungen besitzen die Phthionsäure und gewisse synthetische Fettsäuren ähnlicher Struktur nicht nur die Fähigkeit, die für Tuberkulose charakteristischen histologischen Veränderungen zu erzeugen und toxische Allgemeinerscheinungen hervorzurufen, sondern sollen auch im Mechanismus der tuberkulösen Allergie eine bedeutsame Rolle spielen. Namentlich die letztere Vorstellung läßt sich mit unseren übrigen Kenntnissen, vor allem mit den oben erörterten Ergebnissen der neueren Tuberkulinforschung, vorerst noch kaum in Einklang bringen und bedarf der eingehenden Nachprüfung. Es sei aber daran erinnert, daß SMITH-BURN und SABIN schon früher mit dem ANDERSONSchen Phosphatid bei tuberkulösen Meerschweinchen eine stärkere Reaktion beobachtet haben als bei Normaltieren und den Einwand von HOLLEY, der diese dem KOCHSchen Phänomen analoge Erscheinung durch das Vorhandensein proteinhaltiger Begleitstoffe erklären zu können vermeinte, entschieden ablehnen.

IV. Experimentelle Chemotherapie

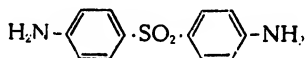
1.

Sowohl aus den USA wie aus Norwegen berichtet man über günstige Ergebnisse, die *in vitro* und bei der experimentellen Tuberkulose des Meerschweinchens mit Sulfapyridin, N¹-Dodecanoylsulfanilamid und ähnlichen Verbindungen erzielt wurden (FELDMAN und HINSHAW, CLIMENKO, BIRKHAUG). Dem stehen allerdings die Mitteilungen von MUSCHENHEIMER, FORKNER und DUERSCHNER und insbesondere von HEISE und STEENKEN gegenüber, die selbst bei sehr hohen Sulfapyridin-Konzentrationen (80 mg%) keine Hemmung des Tuberkelbazillenwachstums *in vitro* und keinerlei Einfluß auf den Verlauf der Inhalationstuberkulose des Meerschweinchens feststellen konnten. Die in Deutschland durchgeführten Untersuchungen haben keine eindeutigen Erfolge erkennen lassen. Allerdings berichten DOMAGK und. HEGLER⁵⁰,

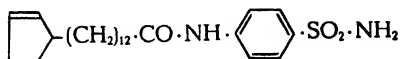
daß Sulfathiazol das Wachstum von Tuberkelbazillen auf geeigneten Nährböden noch in Konzentrationen von 10-20 mg% hemmt (vgl. Abschnitt I) und daß diese Verbindung in großen Dosen auch den Verlauf der Meerschweinchentuberkulose deutlich zu verlangsamen vermag (bezüglich der Wirksamkeit von Anilin sei auf Abschnitt IV 2 verwiesen). Demgegenüber konnten ARNOLD und Mitarbeiter⁵¹ in großen Versuchsreihen nach Anwendung von Sulfapyridin und N¹-Dodecanoyl-sulfanilamid keine Verlängerung der Überlebensdauer im Vergleich zu unbehandelten Meerschweinchen feststellen. Bei Mäusen, die nach dem Verfahren von PRIGGE⁶ mit bovinen Tuberkelbazillen infiziert waren, wurde sogar eine nicht unbedeutende Beschleunigung des Krankheitsablaufes festgestellt, allerdings nur nach Verwendung von N¹-Dodecanoyl-sulfanilamid



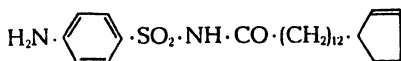
Sehr einleuchtend erscheint die von KIMMIG (cit. nach ARNOLD und Mitarbeitern⁵¹) ausgesprochene Vermutung, daß die verschiedentlich beobachteten Erfolge durch günstige Einwirkungen auf Mischinfektionen zu erklären sein dürften (vgl. DOMAGK-HEGLER⁵⁰, a.a.O. S. 137). Ob die mit Promin, einem dem Tibatin sehr ähnlichen Derivat des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons, erzielbaren Ergebnisse den mit Sulfapyridin, Sulfathiazol usw. gewonnenen Resultaten in so hohem Maße überlegen sind, wie neuere amerikanische Arbeiten annehmen lassen, wird, auch im Vergleich mit Tibatin, noch eingehend nachzuprüfen sein.



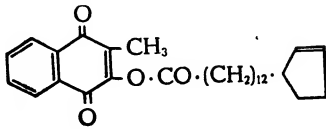
Im Ganzen gesehen müssen die mit Sulfanilsäure-Derivaten bisher erreichten Erfolge mit Zurückhaltung beurteilt werden, zumal sie der in Abschnitt I dargelegten geringen Bedeutung der für andere Erreger wichtigen Wachstumsstoffe zu entsprechen scheinen. Auch der Versuch, die erwartete antagonistische bzw. bakteriostatische Wirkung der Sulfonamide durch Einführung primär wirksamer und zugleich fettlöslicher Gruppen, insbesondere des Chaulmugrasäurerestes, zu steigern, ist ergebnislos geblieben. Das von ARNOLD und Mitarbeitern⁵¹ hergestellte N⁴-Chaulmugroyl-sulfanil-



amid hat ebenso wie die von CROSSLEY, NORTHEY und HULT-QUIST eingeführte isomere N¹-Verbindung durchaus versagt.



Untersuchungen, welche von der hypothetischen Wuchsstoffeigenschaft des Phthiocols ausgehen, sind in Deutschland bisher



nicht ausgeführt worden. Daß sich der von WAGNER-JAUREGG⁵² hergestellte Phthiocolester der Chaulmoograsäure bei der experimentellen Meerschweinchentuber-

kulose als unwirksam erwiesen hat, kann nach den von WILLSTAEDT³⁸ gewonnenen Ergebnissen nicht als Argument gegen den angedeuteten Weg gelten. Derm man wird sich gerade von einer Veresterung an sich aktiver Fettsäuren mit den für den Wuchsstoff-Hemmstoff-Antagonismus vielleicht bedeutungsvollen Verbindungen kaum positive Erfolge versprechen dürfen, weil durch die im Organismus eintretende Verseifung wieder das unveränderte Phthiocol zur Wirkung gelangt.

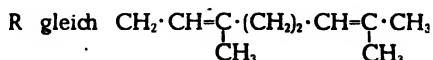
2.

Mit den Beziehungen, die zwischen Tuberkelbazillen und Fetten bestehen, haben sich seit Jahrzehnten zahlreiche Studien beschäftigt. Die bewußte oder unbewußte Voraussetzung, daß eine Verbindung, welche den Tuberkelbazillus abtöten oder zumindest schädigen soll, an seinen Lipidbestandteilen angreifen muß (vgl. Abschnitt IV 6), spielt hierbei eine wichtige Rolle. Die Abschwächung der Säurefestigkeit und die Hemmung des Wachstums unter der Einwirkung verschiedener Öle ist allgemein bekannt. Während man auf Grund der Untersuchungen von LINDENBERG und PE-STANA⁵³ diese Effekte meist der Einwirkung ungesättigter Säuren zuschrieb, haben insbesondere die eingehenden Arbeiten von IJIMA⁵⁴ die bakteriostatischen und baktericiden Eigenschaften höherer gesättigter Fettsäuren, insbesondere der Caprinsäure — $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_9 \cdot \text{COOH}$ —, nachgewiesen; im Zusammenhang mit der Behauptung, daß in Stallungen, in denen Rinder und Ziegen gemeinsam gehalten werden, keine Rindertuberkulose beobachtet werden soll, durfte diese Feststellung zweifellos Beachtung beanspruchen. Auch einige mit chemisch nicht definierten Körpern, sondern mit natürlich vorkommenden Ölen ausgeführte Untersuchungen haben gezeigt, daß der Kreis der gegenüber Tuberkelbazillen wirksamen Verbindungen noch weiter sein dürfte, als man im allgemeinen annimmt. Auf Grund der von PRIGGE⁶ mit Terpentinöl im Tierversuch erhaltenen günstigen Resultate hat ALLWEISS⁵⁵, neben Anilin, eine Reihe von ätherischen Ölen geprüft und festgestellt, daß Eucalyptus-Öl, Oleum Pini Lettoniae und Terpentinöl, in geringerem Grade auch Ol. menthae angl. das Wachstum von Tuberkelbazillen in vitro zu unterdrücken vermögen; auch Anilin war wirksam. Die weitere Verfolgung dieser Resultate und ihre Nachprüfung im Tierversuch war wegen der Unmöglichkeit, die wirksamen Naturprodukte zu beschaffen, noch nicht möglich; es konnte

bisher nur festgestellt werden, daß α -Pinen, einer der beiden Hauptbestandteile des Terpentinöls, im Tierversuch unwirksam ist (PRIGGE⁶).

Der von IJIMA mit Caprinsäure in vitro beobachtete Effekt konnte im Tierversuch nicht reproduziert werden, auch Capronsäure — $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{COOH}$ — erwies sich hier als unwirksam (PRIGGE⁶); Caprylsäure — $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{COOH}$ — ist bisher nicht geprüft worden. Im Reagenzglasversuch zeigte sich auch die Undecylsäure — $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_9 \cdot \text{COOH}$ —, die 1 C-Atom mehr besitzt als die Caprinsäure, als vorzüglich wirksam; im Vergleich mit der ungesättigten Undecylensäure — $\text{CH}_2 = \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_8 \cdot \text{COOH}$ —, deren normale Hemmkonzentration 1 : 10 000 beträgt und die als Standardpräparat für Vergleichsuntersuchungen dient (Natriumsalz, s. Abschn. I), wird zur Erzielung des gleichen Hemmungseffektes nur der fünfte Teil benötigt (PRIGGE⁷). Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den Befunden von IJIMA, wonach die Wirksamkeit der unverzweigten gesättigten Fettsäuren bei etwa 10 C-Atomen ihr Maximum erreicht und bei höheren C-Zahlen — Laurinsäure, $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_{10} \cdot \text{COOH}$ — rasch abfällt, dürfen aber nicht verallgemeinert werden, weil die hier sich andeutende Regel für kompliziertere Verbindungen keine Gültigkeit besitzt. Auch mit den Feststellungen von FRANKE und SCHILLINGER⁵⁶, wonach gesättigte Fettsäuren mit 10-14 C-Atomen atmungshemmend wirken, scheinen die Ergebnisse von IJIMA und von PRIGGE ohne wesentlichen Zusammenhang zu sein, da die bakterio-statische Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen schon bei 12 C-Atomen (Laurinsäure) nur noch unbedeutend ist. Ein zuverlässigeres Urteil über die chemotherapeutische Eignung der Caprin- und der Undecylsäure wird erst möglich sein, wenn ihre Ester (Benzylester o. ä.) zur Verfügung stehen und das Studium im Tierversuch ermöglichen. —

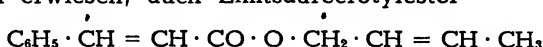
Auch zweibasische Säuren sind gelegentlich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegenüber Tuberkelbazillen studiert worden, insbesondere die Malonsäure. Der Methylgeranyl- und der Cyclopentylgeranyl-Ester der Malonsäure



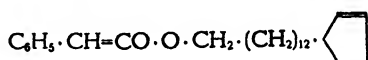
erwiesen sich im Tierversuch als unwirksam (PRIGGE⁶), ein Ergebnis, welches auch im Hinblick auf die in den Verbindungen enthaltenen Alkylreste von Interesse ist; vgl. Abschn. IV 5.

3.

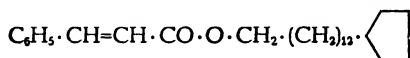
Das von SCHÖBL nachgewiesene baktericide Vermögen der Zimtsäure — $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot COOH$ — gegenüber Tuberkelbazillen ist viel beachtet, die Verbindung selbst schon seit mehr als 50 Jahren in den Kreis klinischer Untersuchungen einbezogen worden (LANDERER). Auch die entsprechende Verbindung mit dreifacher C-Bindung — Phenylpropionsäure, $C_6H_5 \cdot C \equiv C \cdot COOH$ — und einige anderen Zimtsäureanalogen scheinen Tuberkelbazillen zu beeinflussen (ADAMS). Jedoch konnte PRIGGE⁷ schon 1940 zeigen, daß die Wirkung der Zimtsäure im Reagenzglasversuch nur bescheiden ist und nur etwa einem Fünftel des durch das Standardpräparat (Undecylensäure) ausgeübten Effektes entspricht. Als ganz unwirksam haben sich die Zimtsäure bzw. ihre Derivate im Tierversuch erwiesen; auch Zimtsäurecrotylester



sowie Zimtsäurechaulmugrylester



vermochten die Überlebensdauer tuberkuloseinfizierter Meerschweinchen nicht zu verlängern (PRIGGE^{8, 57}, BURSCHKIES^{58, 59, 60}), während der — bereits von BURSCHKIES⁵⁸ hergestellte und von KUDICKE und SCHOLTEN (ined.) bei Rattenlepra geprüfte — Dihydrochaulmugrylester der Zimtsäure

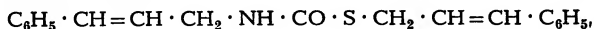


sowie die entsprechenden Ester der Phenylpropionsäure (s. o.) und einiger anderen ungesättigten Analogen der Zimtsäure nach BUU-HOI und CAGNIANT⁶¹ einen sichtlichen Einfluß auf die experimentelle Tuberkulose des Meerschweinchens haben sollen. Dem ungesättigten Charakter der Säurekomponente messen die beiden Autoren essentielle Bedeutung bei, da der entsprechende Ester der gesättigten Phenylpropionsäure — $C_6H_5 \cdot (CH_2)_2 \cdot COOH$ — als inaktiv befunden wurde; der in der Alkoholkomponente enthaltene Cyclopentyl-(bzw. Cyclopentenyl-)Ring soll dagegen ohne Einfluß auf den chemotherapeutischen Effekt der studierten Ester sein da ebenso günstige Wirkungen erzielt werden, wenn anstelle des Dihydrochaulmugryalkohols (bzw. des Chaulmugrylalkohols) die verschiedensten verzweigten Alkohole treten. Nach BUU-HOI

ist der wesentliche therapeutische Effekt der Verbindungen an den Säurerest gebunden, während die Alkoholkomponente — abgesehen von ihrem bakterio-statischen Vermögen — vor allem dadurch wirken soll, daß sie das Haften des Cinnamoylrestes erleichtert. Dieser Überlegung steht jedoch entgegen, daß die Zimtsäure erst in verhältnismäßig hohen Konzentrationen (1 : 2000) auf den Tuberkelbazillus einzuwirken vermag (s. o.), die durch Einbringung der Ester in den Organismus wohl bei weitem nicht zu erreichen sein werden. Es bleibt daher abzuwarten, ob die mit Zimtsäure und ihren Analogen gewonnenen Ergebnisse von BUU-HOI und CAGNIANT einer Nachprüfung in methodisch einwandfrei durchgeführten Tierversuchen standhalten werden (PRIGGE⁵⁷, BURSCHKIES⁶⁰).

Es sei in diesem Zusammenhang vorweggenommen, daß nach BUU-HOI und CAGNIANT⁶¹ anstelle der Zimtsäure und ihrer Analogen auch die *p*-Nitrobenzoesäure, die 2,3,5-Trijodbenzoesäure und die Salicylsäure (vgl. u.) mit den erwähnten Alkoholen sollen verestert werden können, ohne daß die Wirksamkeit der Verbindungen wesentlich verändert wird.

Ebenso wirkungslos wie die Zimtsäure hat PRIGGE⁸ den Zimtaldehyd und den Zimtalkohol (Styron) bzw. dessen Derivate gefunden. Ohne therapeutischen Einfluß auf den Verlauf der experimentellen Meerschweinchentuberkulose blieb auch eine von WAGNER-JAUREGG, ARNOLD und HIPPCHEM (s. u.) hergestellte Verbindung mit zwei Cinnamylresten, der *S*-Cinnamylester der Cinnamylthiocarbaminsäure

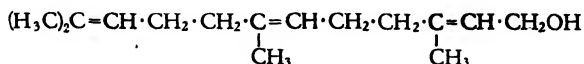


desgleichen der Cinnamylester (Styronester) der Chaulmugrasäure (vgl. Abschn. IV 4).

Neben der Zimtsäure sind andere ungesättigte Säuren im Tierversuch bisher nur selten studiert worden. Tuberkulöse Meerschweinchen, die mit Undecylensäure — $CH_2 = CH \cdot (CH_2)_8 \cdot COOH$ — behandelt waren, ließen in Versuchen von PRIGGE⁶ gegenüber unbeeinflussten Kontrolltieren keine nennenswerte Verlängerung der Überlebensdauer erkennen; Versuche mit den Chaulmugrylestern der Crotonsäure, der Tiglinsäure und der Ölsäure (BURSCHKIES⁵⁸) konnten aus äußeren Gründen nicht zum Abschluß gebracht werden. Auch der Crotylalkohol — $CH_3 \cdot CH = CH \cdot CH_2OH$ — erwies sich als unwirksam (PRIGGE⁸), jedenfalls in Form seines Zimtsäureesters (s. oben). Dagegen berichten HESSE und MEISSNER über vermehrte Bindegewebsbildung bei tuberkulösen Kaninchen nach Behandlung mit Silicylricinolsäure in Form ihres Äthylesters; ein wesentlicher Einfluß auf den Krankheitsverlauf war neben diesem — hauptsächlich wohl auf Kieselsäurewirkung zurückzuführen — Effekt nicht feststellbar.

Nachdem NEGRE und seine Mitarbeiter — im Gegensatz zu einer weitverbreiteten, noch vor etwa 10 Jahren von LÖWENSTEIN und MOKKHAVESA stark betonten Ansicht — zu dem Ergebnis gelangt sind, daß die im Olivenöl und in anderen weichen Fetten vorkommenden ungesättigten Säuren die Entwicklung der Tuberkulose geradezu begünstigen, wird man von der Olsäure und anderen ungesättigten Säuren im Tierversuch günstige Ergebnisse nicht ohne weiteres erwarten dürfen, auch wenn derartige Verbindungen im Reagenzglas hemmend wirken sollten (die Unwirksamkeit der Olsäure *in vitro* ist von STANLEY und ADAMS schon vor längerer Zeit nachgewiesen worden); es sei in diesem Zusammenhang auch an die in Abschnitt III besprochenen toxischen bzw. pathogenen Wirkungen der 2,2-Dimethyl-eikosen-(11)-säure-(1) erinnert, die als Dimethyl-oleyl-essigsäure aufgefaßt werden kann.

Die aus dem Sardinentan gewonnene, mehrfach ungesättigte Clupanodonsäure ($C_{21}H_{33}COOH$), die das Wachstum der Tuberkelbazillen noch in Konzentrationen von 1 : 10 000 000 hemmen und in Form ihres Natriumsalzes auch die durchschnittliche Lebensdauer tuberkulöser Meerschweinchen um 2-3 Monate verlängern soll (LÖWENSTEIN und MOKKHAVESA), ist — wohl infolge der Kriegereignisse — während der letzten Jahre nicht mehr studiert worden. Das Gleiche gilt für einen in Japan viel beachteten ungesättigten Kohlenwasserstoff mit 6 Doppelbindungen, das Squalen ($C_{30}H_{50}$), der aus Fischlebertranen gewonnen wird und günstige Ergebnisse bei experimenteller Kaninchtuberkulose erzielt haben soll; die Wirkung soll durch das Zustandekommen einer intensiven Phagozytose und durch das Erscheinen von zahlreichen säurefesten Granula bzw. Tuberkelbazillen in den mononukleären Leukocyten charakterisiert sein. Squalen selbst scheint in Deutschland bisher nicht untersucht worden zu sein. Jedoch hat PRIGGE⁸ die Wirkung von Farnesol

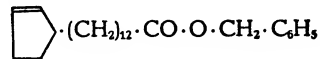
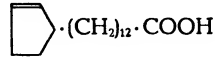


auf die experimentelle Meerschweinchentuberkulose geprüft und keinen Einfluß feststellen können. Da Squalen Difarnesyl ist, also aus zwei Farnesylresten besteht, kann dieses Ergebnis vergleichsweise herangezogen werden, ohne daß sich hieraus ein bindender Schluß auf die Wirksamkeit der höhermolekularen Verbindung ziehen ließe.

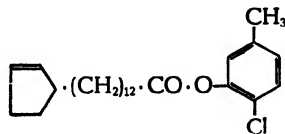
4.

Besonders eingehende Untersuchungen sind über die Wirkungen einiger Cyclofettsäuren angestellt worden, seitdem durch ausgedehnte Tierversuche einwandfrei erwiesen werden konnte, daß die in verschiedenen Flacourtiaceenölen, u. a. in dem aus dem Samen

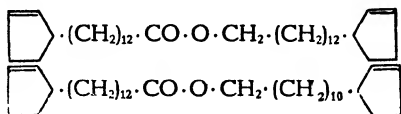
des Kalawbaumes (*Taractogenos kurzii* KING) gewonnenen Chaulmugraöl enthaltene Chaulmugrasäure bzw. die Hydnocarpussäure deutliche, wenn auch bescheidene Wirksamkeit gegenüber der tuberkulösen Infektion auszuüben vermag. Die eingehenden klinischen Untersuchungen von LOMHOLT und die vor allem bei Hauttuberkulose, aber auch bei anderen tuberkulösen Erkrankungen von ihm erzielten Erfolge lassen die weitere experimentelle Erforschung dieser Körperklasse als aussichtsreich erscheinen. Die besten Ergebnisse konnten im Tierversuch mit dem aus der Lepratherapie bekannten Benzylester der Chaulmugrasäure erzielt werden (PRIGGE⁸).



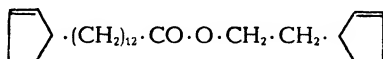
Man wird sich das Zustandekommen dieser Wirkung wohl kaum anders als durch die Annahme erklären können, daß der Ester im Säugetierorganismus allmählich verseift wird, so daß dauernd freie Chaulmugrasäure auf die Tuberkelbazillen einwirken kann; denn in vitro vermag der Ester auf Tuberkelbazillen erst in Konzentrationen zu wirken, die im Tierkörper nicht in Betracht kommen, etwa von 1% ab (PRIGGE und KICKSCH, ined.; vgl. Abschn. I). Demgegenüber erwies sich die unveresterte Säure bzw. ihr Natriumsalz nur im Reagenzglasversuch als wirksam, und zwar schon in sehr viel kleineren Mengen als das Standardpräparat (Wirksamkeit = 7, also etwa in der Größenordnung der Undecylsäure; vgl. Tabelle 1 in Abschnitt I), während eine Beeinflussung der experimentellen Tuberkulose durch sie nicht zustandekam (PRIGGE^{7, 8}). Eine Erklärung dieses — vermutlich mit Unterschieden in der Resorptionsgeschwindigkeit zusammenhängenden — widersprechenden Verhaltens ist deshalb vorerst noch unmöglich, weil über den Verbleib der Chaulmugrasäure im Organismus nichts bekannt ist. BERNHARD und MULLER haben zwar bereits vor längerer Zeit festgestellt, daß verfütterte Chaulmugrasäure im Harn oder Kot nicht wieder erscheint; trotzdem ist die Annahme, daß die Verbindung als solche im Organismus abgelagert werde, wenig wahrscheinlich. Man wird wohl damit zu rechnen haben, daß sie schnell zerstört wird und nur dann im Körper zur Wirkung kommen kann, wenn sie kontinuierlich aus einem „Depot“, wie es bei der Anwendung der Ester entsteht, abgegeben wird. Als ebenso unwirksam wie das Natriumsalz der Chaulmugrasäure wurden aber auch zahlreiche Ester befunden, insbesondere diejenigen des bekannten Desinfektionsmittels *p*-Chlor-*m*-Kresol, sowie des Guajacols, ferner des Styrons (Zimtalkohols, s. o.), des *p*-Isopropylbenzyl-



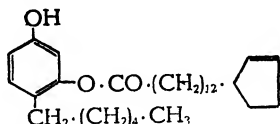
alkohols, des Oleyalkohols und des Cholesterins; das gleiche gilt für eine interessante, von BURSCHKIES⁵⁸ hergestellte Verbindung, den Chaulmugrasäurechaulmugryl- bzw. Chaulmugrasäurehydnocarpyl-Ester:



Der ebenfalls von BURSCHKIES hergestellte Chaulmugrasäure- β - Δ^2 -Zyklopentenyläthanol-Ester, der ebenfalls zwei Cyclopentenylreste im Molekül enthält, konnte bisher nicht geprüft werden. Nur der von WAGNER-JAUREGG her-

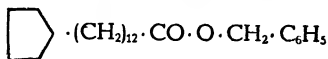


gestellte Monochaulmugrasäure-Ester des 4-Hexylresorcins erwies sich als wirksam, wenn auch in geringerem Grade als Chaulmugrasäurebenzylester, während mit dem Dichaulmugrasäureester des 4-Hexylresorcins ein therapeutischer Effekt nicht zu erzielen war (PRIGGE⁸).



Es scheint sich hieraus zu ergeben, daß die Verseifbarkeit und Resorbierbarkeit der Ester eine kaum weniger große Bedeutung besitzt als das an ihre Komponenten geknüpfte bakteriostatische Vermögen selbst; über die für das Zustandekommen des therapeutischen Effektes optimalen Bedingungen besitzen wir allerdings noch keine verwertbaren Kenntnisse.

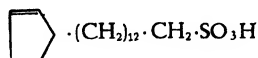
Als besonders beachtenswert erscheint es schließlich noch, daß der Benzylester der Dihydrochaulmugrasäure — im Gegensatz zu der entsprechenden Chaulmugrasäurever-



bindung — wirkungslos war (PRIGGE⁸), während BUU-HOI und CAGNIANT⁶¹ der Doppelbindung im Fünfring keine Bedeutung für das Zustandekommen des therapeutischen Effektes beimessen zu müssen glauben. Da auch nach den Untersuchungen von PRIGGE⁷ dem Vorhandensein von Doppelbindungen ein Einfluß auf die bakteriostatische Wirksamkeit der Fettsäuren nicht ohne weiteres zuzusprechen ist (Undecylsäure wirksamer als Undecylensäure!), wird sich der hier zutage tretende Widerspruch erst nach eingehender Prüfung der Dihydrochaulmugrasäuren im Reagenzglas aufklären lassen.

Es sei allerdings auch darauf hingewiesen, daß BUU-HOI und CAGNIANT nicht Ester der Dihydrochaulmugrasäure, sondern Zimtsäure- und andere Ester des Dihydrochaulmugryl-Alkohols studiert haben und in diesen Verbindungen der Chaulmugralkomponente neben dem Cinnamoylrest die geringere Bedeutung beimessen. Immerhin beurteilen sie den Dihydrochaulmugryl-Alkohol — im Vergleich zum Chaulmugryl- bzw. Hydnocarpyl-Alkohol — als

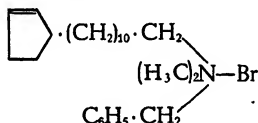
überlegen, weil er — bei vermeintlich gleicher Wirksamkeit — keine Störungen der Nebennierenrindenfunktion ausübt. Chaulmugryl-Alkohol sowie der Zimtsäure-, der *p*-Cumenylacrylsäure-, der *p*-Methoxyzimtsäure-, der Phosphorsäure- und der Rhodanwasserstoffsäure-Ester desselben wurden von PRIGGE⁸ als völlig wirkungslos befunden, ebenso die Chaulmugrylsulfosäure



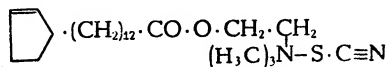
Eine Prüfung des zwei Cyclopentenylreste enthaltenden Δ^2 -Cyclopentenyllessigsäure-Esters des Chaulmugryl-Alkohols konnte noch nicht erfolgen. Ob man von den entsprechenden, insbesondere den Zimtsäure-Estern des Dihydrochaulmugryl-Alkohols nun wirklich so besonders günstige Ergebnisse erwarten darf, erscheint nach den mit Chaulmugryl-Alkohol erzielten Resultaten zumindest noch als klärungsbedürftig (PRIGGE⁵⁷).

Wie schwierig es ist, hier zu einwandfreien Urteilen zu gelangen, geht daraus hervor, daß Verbindungen vom Zephiroltypus, die den Rest des Chaulmugrylalkohols enthalten, gegenüber Tuberkelbazillen deutlich wirksam sind. Den Anlaß zum Studium derartiger Verbindungen haben die Mitteilungen von FLANDIN, BARANGER und RAGU⁶² und von BARANGER⁶³ gegeben, von denen sie für die Lepratherapie empfohlen worden sind. Die Vermehrung von Tuberkelbazillen wurde vor allem durch Dimethyl-benzyl-hydrocaryl-ammoniumbromid gehemmt.

Diese Verbindung unterdrückte das Wachstum der Bakterien noch bei einer Konzentration von 1 : 100 000, war also mindestens 22 mal so wirksam wie das Standardpräparat (s. Abschn. I, Tabelle 1), während z. B. das analoge Rhodanid erst bei 1 : 25 000 als aktiv befunden wurde (PRIGGE⁷, VOIGT und WAGNER-JAUREGG⁶⁴). Die Wirksamkeit des Bromids übersteigt aber keineswegs die Größenordnung des handelsüblichen Zephirols, das anstelle des Chaulmugryls andere Reste enthält; eine „Aktivierung“ der eigentlichen Chaulmugrawirkung kann somit kaum als Ursache des günstigen Hemmungseffektes gelten, wenschon für ein abschließendes Urteil genauere Daten über die primären Eigenschaften der zur Herstellung des Handelszephirols dienenden Gruppen erforderlich wären. Untersuchungen über den Einfluß derartiger Verbindungen auf die experimentelle Tuberkulose haben bisher nur ergeben, daß Chaulmugryl-cholin-rhodanid wirkungslos ist (PRIGGE⁸); die Wirksamkeit dieser Verbindung *in vitro*



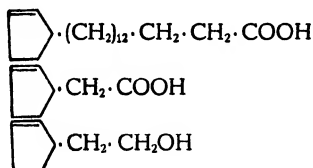
aus äußeren Gründen bisher nicht gemessen werden.



Die Kombination irgendwelcher Gruppierungen, die das Wachstum des Tuberkelbazillus zu hemmen vermögen, z. B. der Chaulmu-

grasäure und des Styrons, ferner der Zimtsäure oder der gegen Tuberkelbazillen ebenfalls etwas wirksamen Rhodanwasserstoffsäure und des Chaulmugrylalkohols, oder gar zweier Chaulmugrakerkörper, der Säure und des Alkohols, hat sich nicht als zuverlässiger Weg erwiesen, um zu Präparaten mit guter Wirksamkeit in vivo zu gelangen; zumindest konnte der mit dem Benzylester der Chaulmugrasäure erzielbare Effekt mit anderen Estern nicht übertroffen oder nicht einmal erreicht werden.

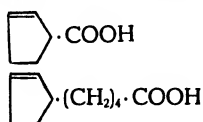
Neben den Versuchen, durch Veresterung aktiver Körper zu geeigneten Chemotherapeutica zu gelangen, sind die Bemühungen mit anderen Kombinationsverfahren zum Ziel zu gelangen, in den Hintergrund getreten. Nur durch Einführung des Restes des Chaulmugrylalkohols in ein zu einer bekannten Gruppe von Desinfektionsmittel gehöriges quarternäres Ammoniumsalz wurde eine Verbindung erhalten, die der Chaulmugrasäure in vitro überlegen ist, deren Aktivität, wie wir sahen, jedoch kaum durch das spezifische Radikal bedingt sein dürfte. Auch Versuche, durch unmittelbare Modellierung der als wirksam erkannten Moleküle zu höherwertigen Körpern zu gelangen, sind bisher nur selten unternommen worden. Zwar ist die Synthese der Chaulmugrasäure und eines höheren Homologen, der Chaulmugrylessigsäure schon vor mehr als 20



Jahren gelungen, ebenso die Synthese der Δ^2 -Cyclopentenylelessigsäure. Auch der entsprechende Alkohol, das β - Δ^2 -Cyclopentenyläthanol ist bekannt. BURSCHKIES^{65, 66} hat die Δ^2 -Cyclopentenylelessig-

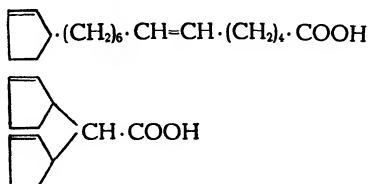
säure-Ester des Oleinalkohols, des Parakresols, des Guajakols, des Benzylalkohols, des Cholesterins und des Chaulmugrylalkohols (s. o.) dargestellt, ferner die β - Δ^2 -Cyclopentenyläthanol-Ester der Olsäure, der Zimtsäure und der Chaulmugrasäure. Nähere Untersuchungen über die Wirksamkeit der Δ^2 -Cyclopentenylelessigsäure und ihrer Derivate gegenüber Tuberkelbazillen sind in vitro und in vivo noch nicht durchgeführt worden; es konnte vorläufig nur festgestellt werden, daß der Cyclopentenylelessigsäure-Benzylester bei der experimentellen Meerschweinchentuberkulose unwirksam ist (PRIGGE⁹).

Als Naturprodukte bekannt zu sein scheinen ferner: die Aleprolsäure, sowie die Aleprest- oder Carpotrochinsäure und deren Homologen mit 5, 6 und 8 CH_2 -Gruppen, die Carpotrochasäure, die Aleprylsäure und die Aleprasäure (zit. nach WAGNER-JAUREGG⁶⁷), ferner die Säuren mit 11 und 13

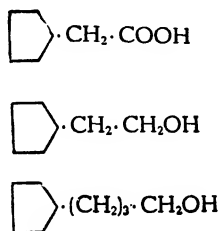


CH_2 -Gruppen, die Homohydnocarpus- und die Homochaulmugrasäure; erwähnt werden noch die von der Chaulmugrasäure durch eine

zweite Doppelbindung in der Kette sich unterscheidende Gorli-säure (WAGNER-JAUREGG⁶⁷) und die Di- Δ^2 -Cyclopentenyllessigsäure (BURSCHKIES⁶⁵). Auch über die Einwirkung derartiger Verbindungen auf den Tuberkelbazillus ist nichts bekannt. Ebenso hat man der von SCHÖBL schon vor langem aufgeworfenen Frage nach dem Einfluß kürzerer Seitenketten auf den therapeutischen Wert der Cyclopentylfettsäuren wenig Aufmerksamkeit zugewandt.



Besonderes Interesse haben dagegen auf Grund der Untersuchungen von BERNHARD und MÜLLER⁶⁸ neuerdings die der Dihydrochaulmugrasäure entsprechenden Homologen der gesättigten Cyclopentyllessigsäure sowie die korrespondierenden Alkohole, insbesondere Cyclopentyläthanol und -butanol gefunden (BURSCHKIES⁶⁶). Die Zimtsäureester dieser Alkohole erwiesen sich für Tiere als gut verträglich, während z. B. die entsprechende Verbindung des β - Δ^2 -Cyclopentyläthanol sehr toxisch ist (SCHOLTEN, zit. nach BURSCHKIES⁶⁶). Diese Angaben stimmen mit den von BUU-HOI und CAGNIANT⁶¹ über das Verhalten der höheren Homologen (Dihydrohydncarpyl- bzw. Dihydrochaulmugryl-Alkohol) gemachten Mitteilungen gut überein. Auch die Einwirkung von Cyclopentyl-Verbindungen auf die Vermehrungsfähigkeit des Tuberkelbazillus und auf den Ablauf der experimentellen Tuberkulose hat aus äußeren Gründen bisher nicht studiert werden können.

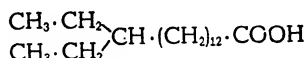
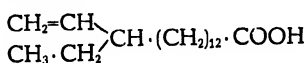


5.

Die Wirksamkeit der Chaulmugra- und der Hydncarpussäure gegenüber säurefesten Bazillen wurde früher allgemein mit dem Vorhandensein des fünfgliedrigen Kohlenstoffringes und insbesondere mit der in ihm enthaltenen Doppelbindung bzw. mit der Anwesenheit eines asymmetrischen C-Atoms erklärt. Mit der Bedeutung der Doppelbindung beschäftigten sich zahlreiche Überlegungen. Allerdings sind wirklich zuverlässige Untersuchungen, in denen die Chaulmugrasäure und die entsprechende gesättigte und optisch inaktive Dihydroverbindung unter gleichen Bedingungen und mit einwandfreier Methodik (s. Abschn. I) im Reagenzglasversuch miteinander verglichen werden, bisher nicht ausgeführt worden, so daß dieses verhältnismäßig einfache Problem noch immer seiner Lösung harret. Ein exakter Vergleich liegt zunächst nur für Undecyl-

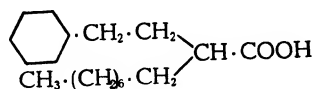
und Undecylensäure vor. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, daß — trotz etwa völlig gleichem Verhalten in vitro — im lebenden Organismus sich dennoch die Unterschiede zwischen den Chaulmugra- und den Dihydrochaulmugra-Verbindungen auf den therapeutischen Effekt auswirken könnten. Vorerst scheint man auf Grund der neueren Untersuchungen der Auffassung zuzuneigen, daß die Doppelbindung eine untergeordnete Rolle spielt, zumal sich gezeigt hat, daß die gesättigte Undecylensäure etwa 5 mal so wirksam ist wie die entsprechende ungesättigte Undecylensäure (PRIGGE⁷, BURSCHKIES^{58, 66}, BUU-HOI und CAGNIANT⁶¹).

Auch die Bedeutung des Fünfringes selbst ist noch nicht in befriedigender Weise analysiert worden; weder die 14-Äthenyl-Hexadecansäure- (1) noch die 14-Äthyl-Hexadecansäure-(1) oder ähnlich gebaute verzweigte Fettsäuren sind bisher mit der Chaulmugrasäure und der Dihydrochaulmugrasäure exakt verglichen worden. Immer-



hin vertreten STANLEY und ADAMS⁶⁹ die Auffassung daß auch der Fünfring bedeutungslos ist, weil sie mit andersartig konstituierten Verbindungen, u. a. mit verzweigten acyclischen Fettsäuren, ebenso günstige Wirkungen erzielt haben; nach Ansicht der amerikanischen Forscher sind diese Effekte lediglich den von der Molekülgröße bzw. von der Anzahl der C-Atome abhängigen Eigenschaften, insbesondere ihrer Löslichkeit in Lipoiden und in Wasser zuzuordnen. Da die bakteriostatischen Wirkungen auf den allerverschiedensten Wegen zustandekommen können (Gold- und Quecksilberverbindungen usw.), scheinen die von STANLEY und ADAMS über die Rolle des Fünfringes bei der Chaulmugrasäure-Wirkung angestellten Erwägungen nicht recht beweiskräftig zu sein; die Studien dieser Autoren haben uns zwar eine große Anzahl wirksamer Verbindungen kennen gelehrt, den Wirkungsmechanismus der Chaulmugrasäure jedoch nicht entscheidend geklärt.

Auch die von STANLEY und ADAMS getroffene Feststellung, daß nur solche synthetischen Fettsäuren, welche 15-18 C-Atome besitzen, infolge der guten Wasserlöslichkeit ihrer Salze ebenso günstig wie die 16 bzw. 18 C-Atome enthaltende Hydnocarpus- und Chaulmugrasäure zu wirken vermögen, vermag diese Bedenken nicht zu entkräften. Denn einerseits wissen wir, daß ein deutliches Maximum bei 10 und 11 C-Atomen erreicht wird (Caprin- und Undecylsäure); und andererseits

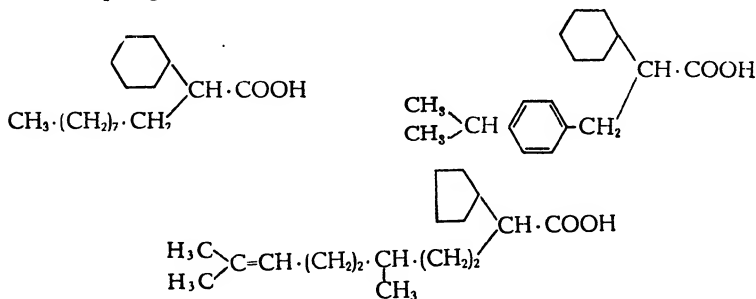
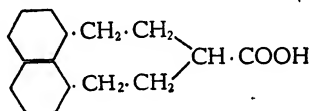


konnte gezeigt werden, daß gerade die von STANLEY und ADAMS für besonders wirksam erachtete Cyclohexyläthyl-octyl-essigsäure mit 18 C-Atomen nur etwa den fünften bis siebenten Teil der Wirksamkeit der 11 C-Atome enthal-

tenden Undecylsäure und der 18 C-Atome aufweisenden Chaulmugrasäure besitzt (PRIGGE⁷); vgl. Abschnitt I, Tabelle 1.

Immerhin ist festzustellen, daß sich unter den von STANLEY und ADAMS synthetisierten Verbindungen eine Reihe von verzweigten Fettsäuren befindet, die bezüglich ihres Hemmungsvermögens gegenüber Tuberkelbazillen der Undecylsäure ungefähr gleichwertig sind, jedoch sämtlich 15-18 C-Atome besitzen, während einerseits entsprechende verzweigte Säuren mit weniger als 15 und mehr als 18 C-Atomen und andererseits acyclische und unverzweigte Analogen der Hydnocarpu- und Chaulmugrasäure mit 16 bzw. 18 C-Atomen (Palmitin- und Stearinsäure, ebenso die ungesättigte Ölsäure) sehr viel weniger wirksam bzw. völlig unwirksam sind (STANLEY und ADAMS⁶⁹, IJIMA⁵⁴). Für den Wirkungsmechanismus der von STANLEY und ADAMS beschriebenen Säuren ergibt sich also ein anderes, von dem Optimum der unverzweigten Säuren deutlich unterschiedenes Maximum. Dies gilt auch unter Berücksichtigung des Umstandes, daß die amerikanischen Autoren ihre Untersuchungen mit einer verhältnismäßig groben, ins Einzelne gehende Schlußfolgerungen nicht gestattenden Methodik durchgeführt haben (PRIGGE⁷). Insbesondere hat sich die von STANLEY und ADAMS studierte

Di-cyclohexyläthyl-essigsäure als gut wirksam erwiesen (normale Hemmungskonzentration 1 : 40000), ebenso eine Reihe ähnlicher, von WAGNER-JAUREGG und ARNOLD⁷⁰ hergestellter Säuren, die Cyclohexyl-nonyl-essigsäure, die Cyclohexyl-*p*-isopropylbenzyl-essigsäure und die Cyclopentyl-citronellyl-essigsäure



Diese 3 Säuren waren, wie die Undecylsäure, in Konzentrationen von 1 : 50000 wirksam. Die Möglichkeit zu einer einheitlichen Erklärung für die durch die Untersuchungen von IJIMA und von STANLEY und ADAMS aufgefundenen Optima ergibt sich wohl auch dann nicht, wenn man nur die Anzahl der in der geraden Kette bzw. in der größten Molekülausdehnung aufeinanderfolgenden C-Atome berücksichtigt.

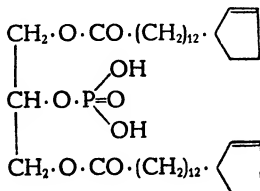
Im Hinblick auf die Möglichkeit gegensätzlicher Ergebnisse wurde die Cyclohexyläthyl-octyl-essigsäure (s. o.) — trotz ihrer geringen Wirksamkeit im Reagenzglas — in Form ihres Benzylesters auch im Tierversuch geprüft: die mit der Verbindung behandelten Meerschweinchen blieben im Durchschnitt zwar etwas länger am Leben als die Kontrolltiere, der Unterschied ließ sich aber statistisch nicht sichern, mußte somit als bedeutungslos gelten; die Benzylester einiger ähnlichen Verbindungen waren ebenfalls wirkungslos oder schienen den Ablauf der Erkrankung sogar zu beschleunigen (PRIGGE⁶).

6.

Wie die Wirkung der wachstumshemmenden Verbindungen zustande kommt, muß als völlig ungeklärt gelten. Wir dürfen wohl annehmen, daß die Fettsäuren in die Lipoidfraktionen der Tuberkelbazillen gelangen und den Stoffwechsel der Keime zu stören vermögen. Es liegt daher nahe, nach solchen Verbindungen zu suchen, die in die Lipoide der Tuberkelbazillen leicht einzudringen vermögen (vgl. IV 2). Zwar hat sich die alte Vorstellung, der Tuberkelbazillus besitze eine Wachshülle, nicht aufrecht erhalten lassen. Aber der Umstand, daß etwa 30% der Trockensubstanz des Tuberkelbazillus aus Verbindungen mit Lipoidcharakter bestehen, wirkt sich in ganz ähnlicher Weise aus, und die auf seine Beeinflussung *in vitro* und *in vivo* hinzielenden Überlegungen werden hieran in erster Linie anknüpfen müssen, zumal die Lipoide nicht nur nach ihrer Menge im Vordergrund stehen, sondern durch ihre Phosphatidfraktion auch für die Lebensvorgänge, insbesondere den Stoffwechsel der Tuberkelbazillen und ihre pathogenen Eigenschaften entscheidende Bedeutung zu besitzen scheinen (vgl. Abschn. III). Besonders wesentlich ist es, daß für das Wachstum und die Vermehrung des Tuberkelbazillus, der in seinen Ansprüchen an die im Nährboden enthaltenen Verbindungen sehr viel anspruchsloser als die meisten anderen pathogenen Keime ist und auf denkbar einfach zusammengesetzten („volsynthetischen“) Nährböden unter Erhaltung seiner Pathogenität und des Tuberkulinbildungsvermögens zu wachsen vermag (vgl. Abschn. I), Glycerin oder glycerinhaltige Verbindungen (z. B. Eierlecithin, im LUBENAUschen Nährboden) ganz unentbehrliche, nur vielleicht durch Glucose ersetzbare Aufbau-
stoffe sind, obwohl die von ihm gebildeten Fette nicht Glyceride, sondern Fettsäureester eines Disaccharides, der Trehalose, sind (ANDERSON und NEWMAN⁷¹). Im Zusammenhang mit den Untersuchungen von ROULET und BLOCH⁴⁰ mußte es als nahe-
liegend erscheinen, daß das Glycerin insbesondere zum Aufbau der Phosphatidfraktion erforderlich ist. Die Untersuchungen der Schweizer Forscher lassen zugleich eine Möglichkeit zur Erklärung eines wenig beachteten chemotherapeutischen Effektes er-

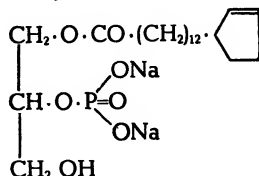
kennen, über den amerikanischen Autoren bereits vor längerer Zeit berichtet haben und der neuerdings auch gegenüber Tuberkelbazillen beobachtet werden konnte.

EMERSON, ANDERSON und LEAKE^{72, 73, 74} konnten berichten, daß der Phosphorsäure-Ester des α, α' -Dichaulmugrins bzw. dessen Natriumsalz, das unter der Bezeichnung „Chaulphosphate“ von der Firma Eli Lilly, Indianapolis (USA) abgegeben wird, auf einen säurefesten Keim, den *B. Stefansky*, den Erreger der sogenannten „Rattenlepra“, in vivo besser wirkte als die übrigen



von ihnen studierten Verbindungen der Chaulmugrasäure. Das Chaulphosphat darf deshalb als besonders interessante Verbindung gelten, weil es zwar ein Ester der Chaulmugrasäure, aber doch durch hohe Löslichkeit in Wasser ausgezeichnet ist, so daß es auch im Reagenzglasversuch gut studiert werden kann. Bei der Nachprüfung des amerikanischen Originalpräparates an Tuberkelbazillen konnte PRIGGE^{7, 8} einen günstigen Effekt zunächst weder in vitro noch in vivo feststellen. Eine deutliche Wachstumshemmung kam erst in Konzentrationen von 1 : 2000 zustande, und durch monatelange intravenöse Applikation konnte bei Kaninchen kein nennenswerter Einfluß auf eine sehr chronisch verlaufende, vor allem die Lunge ergreifende bovine Infektion ausgeübt werden. Da sich das Originalpräparat als wenig haltbar erwies, wurden die gleichen Untersuchungen mit einem von WAGNER-JAUREGG und ARNOLD⁷⁵ hergestellten Ansatz der gleichen Verbindung wiederholt, ebenfalls mit ungünstigem Ergebnis. Ganz vorzügliche Ergebnisse wurden in vitro dagegen mit dem von AR-

NOLD⁷⁶ hergestellten β -Phosphorsäureester des α -Monochaulmugrins (dem Monochaulmugrasäureester der β -Glycerinphosphorsäure) bzw. mit deren Natriumsalz erzielt:



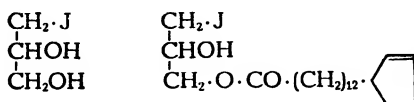
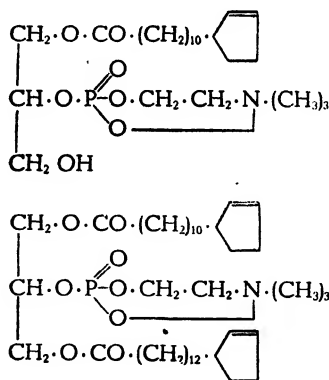
Diese Phosphatidsäure war noch in Konzentrationen von 1 : 200 000 wirksam, während z. B. der Phosphorsäure- und der Pyrophosphorsäure-Ester des Chaulmugrylalkohols in Form ihrer ebenfalls gut wasserlöslichen Natriumsalze erst bei 1 : 2500 bzw. 1 : 1000 hemmten; sie war also allen anderen Chaulmugraderivaten deutlich überlegen. Die Verbindung erwies sich aber, ebenso wie das amerikanische Präparat, als wenig haltbar und verlor rasch an Wirksamkeit. Auch gegenüber der experimentellen Meerschweinchentuberkulose erwies sich das Chaulmugrasäure-Phosphorsäure-diglycerid als deutlich wirksam. Der Erfolg konnte allerdings, wohl infolge der

Toxizität des Präparates, nicht voll ausgenützt werden; während der Verlauf der Erkrankung zunächst deutlich verzögert wurde, ergab sich bei längerer Behandlung ein deutlicher dystherapeutischer Effekt (PRIGGE^{7, 8, 77}, v. SCHELLING⁷⁸). Für eine klinische Anwendung kann die Verbindung, trotz ihren bemerkenswert günstigen Eigenschaften, in ihrer jetzigen Form also nicht empfohlen werden. Eine vergleichende Prüfung des Phosphorsäureesters des Chaulmugryl-Alkohols konnte bisher im Tierversuch aus äußeren Gründen nicht erfolgen; der Pyrophosphorsäureester wurde unwirksam gefunden (PRIGGE⁸). Auch Phosphorsäureester anderer Glyceride wurden neben den Estern des Mono- und des Dichaulmugrins bisher noch nicht studiert; jedoch sind die entsprechenden Caprin- und Laurinsäure-Verbindungen von ARNOLD bereits hergestellt worden.

Auf Grund der eingangs erörterten Verhältnisse ist anzunehmen, daß die besondere Wirksamkeit der Chaulphosphatkörper zustandekommt, indem anstelle des Glycerins der komplizierter gebaute Stoff vom Tuberkelbazillus aufgenommen wird (PRIGGE⁷⁷). Die Möglichkeit hierzu scheint gegeben, da anstelle von Glycerin wohl auch Phosphatidsäuren aus künstlichen Nährböden als solche aufgenommen werden können, während anzunehmen ist, daß noch kompliziertere Verbindungen (Lecithin u. ä.) zunächst unter der Einwirkung der vom Tuberkelbazillus gebildeten lipoidspaltenden Enzyme desintegriert werden müssen. Dem Glycerin fiel hiernach die Rolle eines „Schleppers“ zu, der das Eindringen der wachstumshemmenden Chaulmugrasäure in den Tuberkelbazillus erleichtert. Die große Ähnlichkeit des chemischen Baues der Chaulphosphat-Verbindungen mit der Konstitution der vom Tuberkelbazillus unter natürlichen Verhältnissen selbst gebildeten Phosphatidsäuren (s. Abschnitt III) steht mit dieser Vorstellung in gutem Einklang. Erst hierdurch wird es auch verständlich, warum der Glycerinphosphorsäure-Ester der unveresterten Chaulmugrasäure an Wirksamkeit so sehr überlegen ist, obwohl die Fettlöslichkeit der letzteren höher sein dürfte. Ebenso findet vielleicht die in Abschn. I und IV 4 erörterte Unwirksamkeit (in vitro) des Benzylesters und anderer einfacher Ester der Chaulmugrasäure in diesem Zusammenhang ihre Erklärung. Bei der Kompliziertheit des Assimilationsvorganges sind neben den Löslichkeitsverhältnissen noch zahlreiche andere Faktoren zu berücksichtigen. Es muß allerdings noch als ganz unentschieden gelten, ob die in den Tuberkelbazillus eindringende Chaulmugrasäure den Keim unmittelbar schädigt oder nur eine für seinen Stoffwechsel und den Kampf mit dem Organismus erforderliche Substanz, etwa die Phthionsäure, verdrängt oder ihren Aufbau verhindert. Noch ungeklärt bleibt vorerst auch der Unterschied in der Wirksamkeit zwischen dem nur einen Chaulmugrasäurerest und dem zwei Reste enthaltenden Präparat. Wahrscheinlich ist nur

das Monochoalumphosphat optimal wirksam; da das amerikanische Originalpräparat kein reines Dichaulumphosphat, sondern ein Gemisch mehrerer Phosphatidsäuren sein dürfte, waren die von EMERSON, ANDERSON und LEAKE bei Rattenlepra erzielten Erfolge vielleicht vorwiegend dem in dem Präparat enthaltenen Anteil an Monochoalumphosphat zu verdanken. Ergebnisse, die KUDICKE⁷⁹ bei Rattenlepra erzielt hat, dürften im gleichen Sinne zu deuten sein. Überhaupt ist der Fähigkeit des Tuberkelbazillus und anderer Säurefester, Ester von der Struktur der Chaulumphosphate zu „absorbieren“, durch die Molekülgröße wahrscheinlich eine mehr oder minder scharfe Grenze gesetzt: das Molekül einer zwei Chaulumgrasäurereste enthaltenden Verbindung kann bereits zu groß sein. Es ist daher auch damit zu rechnen, daß Verbindungen, welche den vom Tuberkelbazillus aufgebauten Körpern noch mehr ähneln als der so hochwirksam befundene lipoid- und wasserlösliche β -Phosphorsäure-Ester des α -Monochoalumphosphats, keine wesentliche Wirksamkeit besitzen; Versuche, die KUDICKE⁷⁹ mit den von ARNOLD⁷⁶ hergestellten Cholinestern des Mono- und des Dichaulumphosphats (bzw. der entsprechenden Hydrocarpussäure-Derivate) mit negativem therapeutischem Ergebnis bei Rattenlepra angestellt hat, sprechen im gleichen Sinne. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß diese als Lecithine aufzufassenden Verbindungen sich doch recht erheblich von den Phosphatiden der Säurefesten unterscheiden (MACHEBOEUF und FAURE). Die letzteren enthalten kein Cholin; sie sind stickstofffrei. Wahrscheinlich sind die Phosphatidsäuren des Tuberkelbazillus (Abschn. III) an Kohlehydrate gebunden. —

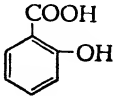
Auch nicht phosphorylierte Glyceride sind in den Kreis der Untersuchungen einbezogen worden. α -Monojodhydrin sowie der α' -Monochoalumphosphat-Ester dieser Verbindung



erwiesen sich bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose als unwirksam (PRIGGE⁸).

7.

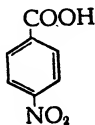
Die allgemeine antiseptische Wirkung der Salicylsäure (*o*-Oxybenzoësäure) ist zwar schon sehr lange bekannt; aber erst vor wenigen



Jahren haben SAZ und BERNHEIM⁸⁰ die besondere Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß diese Verbindung sowie einige ihrer Jodsubstitutionsderivate, die 5-Jodsalizylsäure und die 3,5-Dijodsalizylsäure, das Wachstum von Tuberkel-

bazillen zu hemmen und sie auch abzutöten vermögen. Während die Wirkung der Salizylate gegenüber zahlreichen Keimen (Staphylococcen, Typhus-, Paratyphus-, Shiga-Kruse-Bakterien usw.) auf der Verdrängung der für ihr Wachstum unentbehrlichen Pantothensäure beruht, spielt dieser Antagonismus bei der Beeinflussung von Flexner- und Pyoceaneus-Bakterien und Milzbrand-Bazillen keine Rolle (IVANOVICS^{81, 82}). Auch die Beeinflussung der Tuberkelbazillen kann wohl nicht darauf zurückgeführt werden, da ihr Wachstum von der Anwesenheit von Pantothensäure unabhängig ist (s. Abschn. I) und Anhaltspunkte für die Annahme, daß der Wuchsstoff von den Keimen selbst, z. B. aus Asparagin aufgebaut würde, vorerst fehlen.

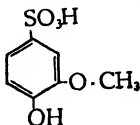
Etwa ebenso aktiv wie *o*-Oxybenzoësäure (Salizylsäure) ist nach den Feststellungen von KUSTER und WAGNER-JAUREGG⁸³ die *m*-Oxybenzoësäure, während die entsprechende *para*-Verbindung schwächer wirkt. Wirksam scheint nach den Untersuchungen von SAZ und BERNHEIM ferner die 2, 3, 5-Trijodbenzoësäure zu sein; da sie vom Menschen sehr langsam mit dem Harn ausgeschieden wird und das Jod hier nur in organischer Bindung erscheint, dürfte sie im Organismus in unveränderter Form zur Wirkung gelangen.



BUU-HOI und CAGNIANT⁸¹ haben daher den Chaulmugrylester und andere (cyclische und verzweigte Alkylreste enthaltende) Ester der Trijodbenzoësäure, ferner die entsprechenden Ester der *p*-Nitrobenzoësäure und der Salizylsäure

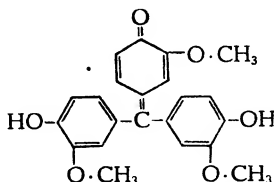
auch zu chemotherapeutischen Tierversuchen herangezogen, über deren Ergebnisse jedoch noch keine Einzelheiten bekannt sind (s. Abschn. IV 3).

Beachtung in der Tuberkulosetherapie hat auch die Guajakol-Sulfonsäure bzw. ihr Kaliumsalz gefunden, das den Hauptbestandteil

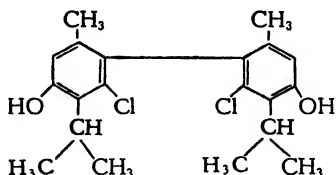


eines früher viel verwandten Heilmittels (Sirolin) darstellt. Experimentelle Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Guajakolderivate sind in neuerer Zeit nur selten

ausgeführt worden; die Unwirksamkeit des Chaulmugrasäureguajakol-Esters wurde bereits in IV 4 erwähnt. Größere Aufmerksamkeit hat die klinische Literatur der letzten Jahre nur einem den Chinonen nahestehenden von v. SAILER angegebenen Guajakolderivat, dem Rubrophin geschenkt; es handelt sich um Trimethoxy-dioxy-oxo-triphenylmethan bzw. um eine mit NaHSO_3 gebildete, wasserlösliche Additionsverbindung. Auch für die Wirksamkeit dieses Präparates vermochte weder der Reagenzglasversuch (BUCHLER) noch der an größeren Kollektiven durchgeführte Tierversuch einen Beweis zu erbringen; der Verlauf der Meerschweinchentuberkulose wurde durch die Verbindung nicht beeinflusst (PRIGGE).



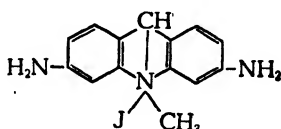
Theoretisch von Interesse sind ferner einige Derivate des bekannten Antisepticums Thymol. AYUKAWA⁸⁴ konnte feststellen, daß Dithymol sowie Dichlor- und Dibromdithymol wesentlich stärker auf Tuberkelbazillen einzuwirken vermögen als Thymol selbst. Allerdings ist die Wirkung dieser Körper nur *in vitro* erkennbar; sie sind in Wasser unlöslich, wandeln sich nach peroraler oder parenteraler Einverleibung in Glukuronsäure-Ester um und werden durch den Urin ausgeschieden, ohne auf die tuberkulösen Herde einwirken zu können. AYUKAWA hat aber durch Veresterung mit Phosphorsäure Verbindungen gewonnen, deren gut wasserlösliche Natriumsalze sich zur intravenösen Injektion eignen. Die studierten Körper besitzen anscheinend nebenstehende Konstitution:



Versetzt man Lösungen des dichlor-dithymyl-phosphorsäuren Natriums mit aus Lunge, Leber, Niere oder Knochen hergestellten Extrakten, so werden unter Einwirkung der Organphosphatasen durch hydrolytische Spaltung Dichlordithymol und Phosphorsäure frei. Die gleiche Spaltung soll nicht nur in den normalen Geweben des lebenden Organismus, sondern im sauren Milieu von Entzündungsherden, insbesondere in den Tuberkeln selbst erfolgen und die Abtötung der Tuberkelbazillen durch die nunmehr am Krankheitsherd zur Wirkung gelangenden wasserunlöslichen Thymole einleiten; den abgetöteten Bakterien wird antigene Wirksamkeit nach Art eines Autovaccins zugesprochen. AYUKAWA teilt mit, daß die Heilwirkung der von ihm hergestellten Doppelverbindungen — der nur einen Thymolrest enthaltende Ester war unter der Bezeichnung „Thymophogen“ schon früher bekannt — tatsächlich im Tierversuch habe nachgewiesen werden können. Vergleiche

zwischen der Eignung der Phosphorsäureester der Dithymolderivate mit den entsprechenden Estern des Chaulmugrylalkohols und insbesondere Chaulmugrine, deren Natriumsalze ebenfalls wasserlöslich sind, sind weder *in vitro* noch *in vivo* bisher durchgeführt worden, so daß ein Urteil über die Eignung der von AYUKAWA hergestellten Phosphorsäurethymolester einstweilen noch zurückgestellt werden muß. —

Im Hinblick auf die therapeutischen Erfolge, die bei der örtlichen Behandlung tuberkulöser Abszesse mit Trypaflavin beobachtet werden, können, jedoch vor allem auf der Beeinflussung von Mischinfektionserregern beruhen dürften, kann auch die Frage der Beeinflussbarkeit der Tuberkelbazillen durch Akridinderivate Interesse beanspruchen. Nach den Untersuchungen von MUTSUO und Mitarbeitern scheint allerdings ihr Wachstum durch 3,6-Diamino-10-methyl-akridinium-chlorid (Neutral-Trypaflavin) und -jodid noch in sehr hohen Verdünnungen (1 : 256000 bzw. 1 : 128000) gehemmt zu werden; und in größeren Konzentrationen vermag vor allem Jodid die Vitalität



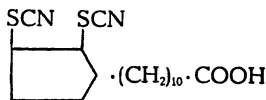
der Keime stark zu beeinflussen. Jedoch gelingt es nicht, die Tuberkelbazillen *in vitro* völlig abzutöten. Auch kann gegenüber der experimentellen Meerschweinchentuberkulose mit Akridinderivaten ein therapeutischer Effekt nicht erzielt werden. Trotzdem ist es nicht ganz unwahrscheinlich, daß die erwähnten lokalen Wirkungen bis zu einem gewissen Grade durch eine Beeinflussung der die Abszeß- und Fistelbildung verursachenden Tuberkelbazillen zustande kommen.

8.

In Abschnitt IV 4 wurde bereits erwähnt, daß der Rhodanwasserstoffsäureester des Chaulmugryl-Alkohols die experimentelle Meerschweinchentuberkulose ebenso wenig zu beeinflussen vermag wie der Zimtsäureester oder andere Verbindungen dieses Chaulmugraderivates. Auch ein dem Zephirol-Typus entsprechendes quaternäres Ammoniumsalz der Rhodanwasserstoffsäure hat sich *in vivo* als wirkungslos erwiesen, während sich im Reagenzglasversuch mit solchen Rhodaniden zweifellos ein, wenn auch sicherlich nicht charakteristischer Einfluß auf Tuberkelbazillen nachweisen läßt. Auch die anorganischen Rhodanide wirken bekanntlich *in vitro* auf Tuberkelbazillen bakterizid (allerdings erst in recht hohen Konzentrationen). Die mit dem Rhodanwasserstoffsäure-Ester des Cetylalkohols und mit den (ebenso wie Chaulmugrylrhodanid) zuerst von WAGNER-JAUREGG, ARNOLD und HIPPCHE⁸⁵ synthetisierten Estern des Oleylalkohols und des Cholesterins angestellten Untersuchungen zeigten ebenfalls, daß eine Beeinflussung der experimen-

tellen Tuberkulose von den Rhodaniden nicht zu erwarten sein dürfte (PRIGGE⁸). Die Untersuchung des gleichfalls von WAGNER-JAUREGG und Mitarbeiter hergestellten Rhodanwasserstoffsäure-Esters des Cinnamylalkohols ist aus äußeren Gründen unterblieben. Dagegen konnte ein bei den zur Herstellung dieses Esters durchgeführten Arbeiten angefallenes Reaktionsprodukt, der Cinnamylthiocarbamid-S-Ester des Cinnamylalkohols im Hinblick auf seine chemotherapeutische Wirksamkeit an tuberkulösen Meerschweinchen geprüft werden; das Ergebnis wurde bereits in anderem Zusammenhang vorweggenommen (s. IV 3).

Neben den erwähnten Rhodaniden konnte PRIGGE⁸ noch die von ARNOLD⁸⁶ durch Addition von Dirhodan an die Doppelbindung der Hydnocarpussäure erhaltene Dirhodan - dihydrohydnocarpussäure in Form ihres Natriumsalzes in vitro und in vivo prüfen; im Hinblick auf die Geringfügigkeit der von dieser Verbindung entfaltenen Hemmungswirkung und auf ihr Versagen im Tierversuch wurde auf ein Studium ihrer Ester verzichtet.



9.

Gegenüber den mit Metallen, insbesondere mit Gold, im Tierversuch gewonnenen unbefriedigenden Ergebnissen, die vor dem Bekanntwerden der Veröffentlichungen von MARTINI^{2, 3, 4, 5} und ROSENDAHL⁹ den günstiger beurteilten klinischen Ergebnissen zu widersprechen schienen, ergibt sich die Frage, ob die experimentelle Tuberkulose der Laboratoriumstiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Maus) ein brauchbares Kriterium für die Bewertung der studierten Verbindungen liefert.

Zwar unterliegt es keinem Zweifel, daß die großen prinzipiellen Unterschiede zwischen dem Verlauf der menschlichen Tuberkulose und der künstlich erzeugten Erkrankung der Versuchstiere nicht außer Acht gelassen werden dürfen und daß uns die kritiklose Übertragung experimenteller Ergebnisse in die Praxis nicht fördern kann. Aber ebenso wenig ist die ungerechtfertigte Ablehnung der am Tier gewonnenen Resultate gängig. Dem Schlagwort, daß „der Mensch kein Tier“ sei, hat man die Forderung entgegengestellt, daß die genaue Kenntnis der Unterschiede und Übereinstimmungen im Verhalten von Tier und Mensch, die von jedem Experimentator verlangt werden muß, die Grundlage für die Übertragung von experimentellen Befunden auf den Menschen darstellen soll (MEYER⁸⁷). Die voreilige Ablehnung unbequemer Ergebnisse des Tierversuches muß im Licht dieser Argumente als unentschuldig gelten. Bezüglich der experimentellen Tuberkulose haben vor allem die Arbeiten von FELDMAN und HINSHAW^{11, 12} dazu beigetragen, die letzten hier noch bestehenden Zweifel an der Bedeutung des Modellversuches zu beseitigen. Aus dem Fehlen der Wirksamkeit eines Präparates hat man somit nicht auf die mangelnde Eignung des Versuchstieres zur Demonstration der vermuteten oder erhofften Heileffekte, sondern zunächst auf die mangelnde Eignung der studierten Verbindung zu schließen. Die Alternative, daß ein Präparat bei

verschiedenen Versuchstieren oder bei Mensch und Tier verschieden wirken könnte, wird hierdurch nicht ausgeschlossen. Die Tatsache, daß die Resorption, der Abbau, die Verwertung und die Ausscheidung eines Präparates bei verschiedenen Spezies nicht den gleichen Regeln folgen, so daß auch die durch sie oder ihre im Organismus freiwerdenden aktiven Komponenten bedingten antibakteriellen Effekte nicht in der gleichen Weise zur Wirkung zu gelangen brauchen, muß vielmehr bei chemotherapeutischen Untersuchungen sehr viel gründlicher berücksichtigt werden als bisher. Die vorhergehenden Darlegungen enthalten eine Reihe von Hinweisen auf diese Verhältnisse, die auch bei der vergleichenden Einschätzung der im Reagenzglas und der am Tier gewonnenen Ergebnisse stärkere Beachtung finden sollten.

Die mit verschiedenen Goldverbindungen an vielen Hunderten von Tieren ausgeführten Untersuchungen haben nicht nur ausnahmslos die völlige Wirkungslosigkeit der Präparate erkennen lassen. Sie haben vielmehr — in Übereinstimmung mit den von Klinikern immer wieder erhobenen Befunden — gezeigt, daß der Verlauf der Tuberkulose, auch bei vorsichtigster Dosierung, ungünstig beeinflusst werden kann (PRIGGE^{87, 88}).

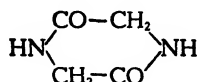
Während BUU-HOI und CAGNIANT⁶¹ dementsprechend den Standpunkt einnehmen, daß „die Goldbehandlung ihre letzten Verfechter allmählich verliert“, vertritt ein abweichendes Urteil über die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen heute vor allem noch FLEISCHMANN⁸⁹. Im Gegensatz zu anderen Autoren, welche die Goldtherapie der Tuberkulose für aussichtslos halten, nimmt FLEISCHMANN (a.a.O. S. 171) sogar einen direkten Einfluß des Goldes auf den Erreger der Tuberkulose an, wenn er den auf dem Umweg über den Organismus zur Wirkung gelangenden Prozessen wohl auch den Vorrang zuspricht. Die Arbeiten, auf die sich FLEISCHMANN stützt, sind zwar vor Beginn der im vorliegenden Bericht zu erörternden Publikationen abgeschlossen; ihrer großen Bedeutung wegen sollen aber doch einige der wichtigsten erwähnt werden.

Von ganz besonderem Interesse erscheinen vor allem die schönen Untersuchungen von COURMONT, GARDERE und PICHAT^{90, 91}, die den Nachweis erbracht haben, daß die baktericide Wirkung des Serums und des Urins von tuberkulösen gegenüber Tuberkelbazillen nach parenteraler Goldzufuhr deutlich steigt. Zu analogen Ergebnissen ist LEITNER⁹² gelangt; er konnte feststellen, daß der Opsoningehalt des Serums von tuberkulösen Kaninchen nach Goldinjektion höher ist als bei unbehandelten Kontrolltieren. Noch wesentlicher sind die Befunde von SIEGMUND und KOPPENHOFER^{93, 94, 95}; sie konnten bei tuberkulösen Meerschweinchen nach frühzeitiger Einleitung der Goldbehandlung ein Vorwiegen zelliger Tuberkel gegenüber den Verkäsungen, im übrigen eine auffallend starke Neigung zur Ablagerung von Kalk in verkästen Herden feststellen. SIEGMUND⁹⁵ nimmt an, daß das Gold zu einer morphologisch nachweisbaren biologischen Aktivierung des mesen-

chymalen Stoffwechselapparates und der damit zusammenhängenden Abwehrleistungen des RES führe. Sehr instruktiv sind auch die schönen, in FLEISCHMANNs Referat noch nicht erwähnten Untersuchungen von KAETHER, KLOSTERMANN u. KAETHER^{96, 97}. Diese Autoren studierten die „Phagozytose“ von chinesischer Tusche durch die Gefäßendothelien der Froschzunge. Wurde den Versuchstieren das Serum von Patienten injiziert, denen eine Goldverbindung injiziert worden war, so erwiesen sich die Kapillarendothelien als höchst aktiv, während Kontrollserum die Phagozytose in keiner Weise zu steigern vermochte. Unter dem Einfluß des Goldes hatte das menschliche Serum also die Fähigkeit erworben, das phagozytäre Vermögen der Endothelien erheblich zu steigern; die mesenchymalen Leberzellen der Versuchstiere zeigten ein übereinstimmendes Verhalten.

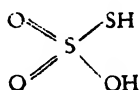
Allen diesen Ergebnissen steht aber die unumstößliche Tatsache gegenüber, daß der Ablauf einer tuberkulösen Erkrankung bei goldbehandelten Versuchstieren der gleiche ist wie bei unbehandelten Kontrolltieren. Die außerordentliche Bedeutung, die dem Zellapparat des RES im Kampf des Organismus mit dem Tuberkulose-Erreger zukommt, ist unbestritten. Jedoch steht diese Erkenntnis in keinem Widerspruch zu der Tatsache, daß der Widerstand, den tuberkulöse Tiere der Infektion entgegenzusetzen vermögen, durch Gold nicht erhöht, sondern unter Umständen sogar herabgesetzt wird, während er durch andere Behandlungsmethoden gesteigert werden kann. Die unter der Einwirkung der Goldverbindungen zustandekommenden zellulären und humoralen Veränderungen sind daher für das eigentliche Krankheitsgeschehen bedeutungslos oder so unzureichend, daß sie das Gesamtverhalten nicht zu beeinflussen vermögen. Besonders instruktiv erscheinen in diesem Zusammenhang die schönen Untersuchungen von HESSE und MEISSNER⁹⁸, die nachweisen konnten, daß Propionsäurecholesterinester beim Kaninchen eine deutliche Steigerung des baktericiden Vermögens gegenüber Tuberkelbazillen hervorruft, während 2,5-Dioxopiperazin (Glycylanhydrid) keinen derartigen Einfluß ausübt und Tuberkelbazillen auch unmittelbar *in vitro* nicht beeinflusst.

Trotzdem erwies sich der Ester als therapeutisch völlig wertlos, während 2,5-Dioxopiperazin einen deutlichen therapeutischen Einfluß erkennen ließ, vor allem bei experimenteller Kaninchentuberkulose. Der Einfluß auf die baktericide Wirksamkeit des Blutes kann somit nicht als Kriterium für die Brauchbarkeit eines Chemotherapeuticums gelten. Letzten Endes können sich auch die von den Wirkungen der Goldtherapie beeindruckten Autoren nicht dagegen verschließen, daß die ihr zugeschriebenen Heilwirkungen nicht in exakter Weise demon-

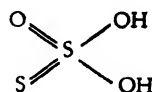


striert werden können. So kommt auch SIEGMUND⁹⁵ zu der Schlußfolgerung: „Durch morphologische Untersuchungen an tuberkulös infizierten Tieren ist ein eindeutiger Nachweis für eine günstigere Gestaltung des Krankheitsverlaufes bei fortgeschrittenen Infekten kaum zu erbringen“. Er glaubt diese Auffassung jedoch durch die unzutreffende Annahme einer Schutzlosigkeit der Laboratoriumstiere gegenüber Tuberkelbazillen begründen zu können. Nicht erwiesen sind auch die über die Ablagerung des Goldes in den tuberkulösen Herden gebildeten Vorstellungen, auf denen die Ansichten über die durch Gold bedingte Steigerung der reticuloendothelialen Abwehrvorgänge, vielleicht auch über die direkte Einwirkung auf den Erreger zu beruhen scheinen. So hat SIEGMUND⁹⁵ selbst darauf hingewiesen, daß der von KOPPENHOFER an tuberkulösen Versuchstieren geführte Nachweis von Gold in den aus dem RES stammenden Epitheloid- und Riesenzellen der Tuberkel nicht regelmäßig reproduzierbar ist, und GERLACH, RUTHARDT und PRÜSENER^{99, 100}, haben mit Hilfe der Hochfrequenzfunken-Spektralanalyse gezeigt, daß sich bei käsiger Pneumonie Gold in den veränderten Lungenpartien überhaupt nicht nachweisen läßt. Eine Speicherung scheint nur im Frühstadium der Granulombildung und in den Zonen perifokaler Entzündung zu erfolgen, wobei die früher akzeptierte biologische Deutung dieser Vorgänge — ebenso wie die Deutung der humoralen Veränderungen — als *petitio principii* erscheint. Das gilt auch für die unter der Einwirkung von Goldverbindungen zustandekommende Steigerung der Fähigkeit des RES bzw. des gesamten aktiven mesenchymalen Zellapparates, Kongorot zu speichern, die mit der Methode von ADLER und REIMANN¹⁰¹ gemessen werden kann (ALFOLDY¹⁰², TRAUTWEIN¹⁰³ u. a.). Es trifft offenbar zu, daß zwischen dem Speicherungsvermögen und dem Verlauf der Erkrankung insofern ein Parallelismus besteht, als letzteres bei produktiven, günstig verlaufenden oder stationären Vorgängen erhöht ist, während es bei exsudativen progressiven Formen absinkt. Ebenso trifft es zu, daß durch Goldzufuhr das Speicherungsvermögen eine Zunahme erfahren kann. Aber damit ist nicht erwiesen, daß diese durch einen äußeren Eingriff zustandegekommene Zunahme umgekehrt einen günstigeren Verlauf der Erkrankung einleiten müßte. Den gegenüber den Wirkungen des Goldes früher weit verbreiteten Vorurteilen ist von klinischer Seite vor allem MARTINI so entschieden entgegengetreten, daß die Goldbehandlung gegen seine Argumente nicht mehr zu verteidigen ist (vgl. jedoch HACKER¹⁰⁴, MOLLGAARD¹⁰⁵ und SCHEER¹⁰⁶). Als ganz besonders wichtiges Ergebnis darf es hierbei angesehen werden, daß die Widersprüche, die zwischen den im Tierexperiment gewonnenen Resultaten und den Erfahrungen der Klinik eine Zeitlang zu bestehen schienen, heute als beseitigt gelten können.

Die Wirkungen der Goldtherapie werden übrigens von manchen Autoren ihrem Schwefelanteil zugeschrieben. Tatsächlich enthalten — abgesehen von dem ebenfalls S-haltigen, aber völlig anders konstituierten Sanocrysin — die jetzt angewandten Präparate das Gold sämtlich in direkter Bindung an Schwefel, und zwar meist in Form einer SAu-Gruppe. XALABARDER¹⁰⁷ hat mitgeteilt, daß das Natriumsalz der Thioschwefelsäure, die eine Sulfhydryl-(SH)-Gruppe enthält, das Wachstum der Tuberkelbazillen in vitro hemmt und den Verlust ihrer Säurefestigkeit bewirkt; im Tierversuch soll es möglich sein, bei rechtzeitiger Anwendung von Na₂S₂O₃ die Versuchstiere am Leben zu erhalten. XALABARDER empfiehlt daher Natriumthiosulfat zur Behandlung von Tuberkulösen. Selbstverständlich bedürfen diese Mitteilungen noch der sorgfältigsten Nachprüfung, zumal die Konstitution der Thioschwefelsäure



strittig und vielleicht durch



zu ersetzen ist; aber sie zeigen, wie unsicher auch die theoretischen Grundlagen der Goldtherapie sind. Andererseits konnte KALLOS¹⁰⁸ feststellen, daß die bei spezifisch allergisierten Versuchstieren nach intrapleuraler Infektion mit Tuberkelbazillen entstehenden Pleuraexsudate durch rechtzeitige Zufuhr von Calcium unterdrückt werden können. Vielleicht wird die auf Grund derartiger Ergebnisse vor allem von klinischer Seite empfohlene Behandlung mit Calciumthiosulfat (CURSCHMANN, SCHWENKENBECHER u. a.) im Vergleich mit der Goldtherapie und mit Ca-freiem Thiosulfat auch bei der experimentellen Tuberkulose einige Aufschlüsse über die Bedeutung des hier wie dort mitverwandten Schwefels erbringen.

Auf ebenso wenig bewiesenen Voraussetzungen wie die Goldtherapie beruht die neuerdings wieder stärker propagierte Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer-Verbindungen. Die therapeutischen Wirkungen, die dem heute allein noch verwandten Ebesal (Cuprion), einer leicht löslichen Thioharnstoffverbindung des Kupfers, zugeschrieben werden, entbehren der experimentellen Basis; das Präparat hat sich im Tierversuch als gänzlich unwirksam erwiesen (PRIGGE⁸⁸). Es bleibt also abzuwarten, ob die Entwicklung therapeutisch aktiver Kupferverbindungen möglich sein wird. Das gleiche gilt für die Versuche, mit anderen Metallen (Cadmium u. a.) therapeutische Wirkungen zu erzielen, wie sie WALBUMS Metallsalztherapie vergeblich hat erhoffen lassen.

V. Ausblick

In einer Darstellung der neueren deutschen Arbeiten über experimentelle Chemotherapie der Tuberkulose, welche die ausländische Literatur nur insoweit heranzieht, als es zum Verständnis der allgemeinen Entwicklung erforderlich ist, wird der Leser Hinweise auf die Wirksamkeit der Antibiotica, insbesondere des heute be-

reits so gründlich studierten Streptomycins vermissen müssen. Die Entwicklung hat in den einzelnen Ländern während der Kriegsjahre sehr verschiedene, teilweise sogar völlig getrennte Wege eingeschlagen. So sehr diese Uneinheitlichkeit der Entwicklung bedauerlich sein mag, scheint sie doch keinen Schaden zu hinterlassen, der nicht ausgeglichen werden könnte. Die Zeit ist gekommen, in der die Erfahrungen wieder ausgetauscht werden sollen, und manche bisher isolierte Entwicklung wird zu reicheren Ergebnissen gelangen, wenn sie die neuen, ihr jetzt zugänglich werdenden Erkenntnisse anderer Länder verwerten kann. Vergleicht man die praktisch nur wenig nutzbaren Resultate, zu denen die deutsche Forschung der letzten Jahre gelangt ist, mit den schon jetzt so bedeutungsvollen Erfolgen, die das Studium der Antibiotica ermöglicht hat, so mag dem oberflächlichen Beurteiler die Mühe, welche die Verfolgung wenig aussichtsreicher Wege verursacht hat, als vergeblich erscheinen. Der kritische Beobachter, der sich darüber klar ist, daß auch die antibiotische Therapie erst in ihren Anfängen steht, wird aber alsbald erkennen, daß gerade die intensiven Arbeiten an methodischen Fragen und die Versuche, durch Überlegungen über die Biochemie des Tuberkelbazillus, über die physikalisch-chemischen Eigenschaften der seinen Stoffwechsel regulierenden Verbindungen, über das Verhalten der studierten Verbindungen im Makroorganismus und über die physiologisch-chemischen und pathologisch-anatomischen Voraussetzungen ihrer Wirkung zu Angriffspunkten für eine Chemotherapie zu gelangen, nicht völlig vergeblich waren und bei der weiteren Arbeit nicht unberücksichtigt bleiben können. Und trotz allen Unterschieden in den Resultaten glauben wir auch heute Übereinstimmung in einer grundsätzlichen Frage feststellen zu können:

Wir sind zwar von der Erkenntnis ausgegangen, daß die Fähigkeit einer Verbindung, den Tuberkelbazillus unmittelbar — *in vitro* — zu beeinflussen, noch nichts über ihre chemotherapeutische Wirksamkeit besagt. In manchen Fällen wird es nicht einmal möglich sein, auch nur annähernd die für eine Einwirkung auf den Tuberkelbazillus erforderlichen Konzentrationen herbeizuführen, ohne den lebenden Organismus zu schädigen. Häufig wird es auch nicht gelingen, die Verbindung in die Krankheitsherde und an den Tuberkelbazillus heranzuführen; es ist noch immer kontrovers, ob man eine erhöhte Durchlässigkeit der die tuberkulösen Herde umgebenden Gefäße, etwa durch Trypanblau (PFAFF), erzielen und hierdurch höhere Konzentrationen chemotherapeutisch aktiver Verbindungen auf den Tuberkelbazillus einwirken lassen kann. Sehr oft wird auch eine an sich wirksame Verbindung in der Lymph- oder Blutzirkulation zerstört werden. Umgekehrt kann sich eine *in vitro* ganz inaktive Substanz im erkrankten Organismus als gut wirksam erweisen, sei es, daß der aktive Anteil der Verbindung erst im

lebenden Körper freigesetzt wird oder daß erst nach einer tiefer gehenden chemischen Umwandlung der bakterio-statisch oder baktericid wirkende Stoff entsteht, sei es, daß die Substanz als solche oder ihre Derivate den Tuberkelbazillus selbst überhaupt nicht beeinflussen und nur auf dem Umweg über den Organismus, d. h. durch ihren Einfluß auf die spezifischen und vor allem die unspezifischen Abwehrprozesse, also nur „indirekt“ zu wirken vermögen. Wir müssen uns auch klar darüber sein, daß wir über die Gründe des Versagens der *in vitro* aktiven Verbindungen nur wenig, über die Gründe der Wirksamkeit der *in vitro* inaktiven Körper fast gar nichts wissen; wie die oben erörterten Untersuchungen von HESSE und MEISSNER⁹⁸ mit 2,5-Dioxopiperazin zeigen, läßt sich bisweilen im zweiten Falle zunächst nicht einmal entscheiden, welche von den beiden in Betracht kommenden Möglichkeiten — direkte oder indirekte Wirkung — die größere Wahrscheinlichkeit besitzt.

Aber andererseits haben die großen Mühen der letzten Zeit doch deutlich gezeigt, daß das bewußte Suchen nach chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen in erster Linie solche Körper berücksichtigen muß, die — in ihrer ursprünglichen oder in einer durch die Umsetzungen im Organismus veränderten Konstitution — den Tuberkelbazillus selbst zu beeinflussen vermögen. Das gilt zweifellos auch für die Antibiotica.

Selbstverständlich brauchen uns derartige Bemühungen nicht daran zu hindern, uns auch mit Verbindungen zu beschäftigen, welche indirekt auf den Tuberkelbazillus einzuwirken, den Verlauf der Tuberkulose zu beeinflussen oder unspezifische Desensibilisierungsprozesse in Gang zu setzen vermögen. Es würde uns nicht einmal als richtig erscheinen, derartige Substanzen nicht als Chemotherapeutica gelten lassen zu wollen. Die kurz besprochenen Zusammenhänge zwischen den Wirkungen der Schwefel-Gold-Verbindungen und der Thiosulfate lassen zwar erkennen, daß scharfe Grenzziehungen bei der Einreihung der Verbindungen schwer möglich sein werden. Um so wichtiger ist es aber, die beiden Möglichkeiten der Beeinflussung tuberkulöser Prozesse deutlich zu unterscheiden und sich darüber klar zu bleiben, welches Ziel die Forschung in jedem einzelnen Falle verfolgt: hier beginnen sich verschiedenartige, wenn auch vielfach miteinander verknüpfte Arbeitsrichtungen innerhalb der chemotherapeutischen Forschung abzuzeichnen.

Prüft man unter diesen genau umschriebenen Voraussetzungen die während des letzten Zeitabschnittes gewonnenen Erkenntnisse, so müssen wir zwar zugeben, daß die Fortschritte nur klein waren, aber doch wertvoll genug, um die aufgewandten Mühen zu rechtfertigen und ein konsequentes Weitergehen auf den beschrittenen Wegen als notwendig erscheinen zu lassen.

LITERATURANGABE:

- ¹ M. J. FORDOS u. A. GELIS, Ann. de Chimie et Physique **13**, 394 [1845].
- ² P. MARTINI, Beiträge Klin. Tuberkul. spezif. Tuberkul.-Forsch. **84**, 86 [1933].
- ³ P. MARTINI, I. Internat. Kongreß d. Therap. Union, Kongreßbericht Bern, H. HUBER, 366, [1937].
- ⁴ P. MARTINI, Dtsch. med. Wschr. **1940**, 841.
- ⁵ P. MARTINI u. A. ROSENDAHL, Z. f. Tuberkul. **80**, 20 [1938], **84**, 330 [1940].
- ⁶ R. PRIGGE, I. Internat. Kongreß d. Therap. Union, Kongreßbericht, H. HUBER, Bern **344**, [1937].
- ⁷ R. PRIGGE, Klin. Wschr. **1940**, 1273.
- ⁸ R. PRIGGE, Klin. Wschr. **1941**, 633 u. 657.
- ⁹ A. ROSENDAHL, Dissertation, Bonn, H. TRAPP, 1938.
- ¹⁰ R. FLEISCHMANN, Ergebn. d. Hyg. **23**, 125 [1940].
- ¹¹ W. H. FELDMAN u. H. C. HINSHAW, Amer. Rev. Tubercul. **51**, 582 [1945]. [1945].
- ¹² W. H. FELDMAN u. H. C. HINSHAW, I. Amer. med. Assoc. **1946**, Nr. 13.
- ¹³ R. PRIGGE, Umschau **1942**, 385.
- ¹⁴ M. u. E. VERMEHREN, Ugeskr. Laeg. **1942**, 1337.
- ¹⁵ W. M. STANLEY, G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **45**, 121 [1932].
- ¹⁶ E. KUSTER u. H. E. MEYER, Beitr. Klin. d. Tuberkul. spezif. Tuberkul.-Forsch. **95**, 354 [1940].
- ¹⁷ R. PRIGGE, Dtsch. med. Wschr. **1926**, 356.
- ¹⁸ R. PRIGGE, Dermatol. Z. **47**, 1 [1926].
- ¹⁹ R. PRIGGE, Arb. Staatsinst. exp. Therap. Georg-Speyer-Haus, Frankfurt a/M. **21**, 152 [1928].
- ²⁰ R. PRIGGE, Med. Klin. **1931**, 1000, **1941**, 757.
- ²¹ R. PRIGGE, Arb. Staatsinst. exp. Therap. Georg-Speyer-Haus, Frankfurt a/M. **32**, 33 [1935].
- ²² W. SCHÄFER, Arb. Staatsinst. exp. Therap. Georg Speyer-Haus, Frankfurt a/M. **32**, 64 [1935].
- ²³ H. v. SCHELLING, Arb. Staatl. Inst. exp. Therap. Forschungsinst. Chemotherap. Frankfurt a/M. **41**, 80 [1941].
- ²⁴ H. v. SCHELLING, Klin. Wschr. **20**, 741 [1941].
- ²⁵ H. v. SCHELLING, Ergebn. Hyg. **24**, 141 [1941].
- ²⁶ C. J. BLISS, Ann. appl. Biol. **24**, 815 [1937].
- ²⁷ KISSKALT, Biochem. Z. **71**, 468 [1915].
- ²⁸ F. ROULET u. M. BRENNER, Zbl. ges. Tuberkuloseforsch. **56**, 193 [1944].
- ²⁹ F. B. SEIBERT, K. O. PEDERSEN u. A. TISELIUS, J. exp. Medicine **68**, 413, [1938].
- ³⁰ F. B. SEIBERT, K. O. PEDERSEN u. A. TISELIUS, Amer. Rev. Tubercul. **38**, 399 [1938].
- ³¹ R. PRIGGE u. H. DOHMEN, Beitr. Klin. Tuberkul. spezif. Tuberkul.-Forsch. **100**, 225 [1944].
- ³² R. PRIGGE, Schweiz. med. Wschr. **75**, 63 [1945].
- ³³ F. HAMBURGER, Wiener Klin. Wschr. **1933**, 9.
- ³⁴ ANDERSON u. NEWMAN, J. biol. Chemistry **101**, 499 u. 773 [1933].
- ³⁵ ANDERSON u. NEWMAN, J. biol. Chemistry **103**, 405 [1933].
- ³⁶ WEYGAND u. SCHRODER, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1844 [1941].
- ³⁷ Sh. TOYAMA, Kekkaku **16**, 65 [1938], deutsche Zusammenfassung.
- ³⁸ H. WILLSTAEDT, Svensk. kem. Tidskr. **54**, 223 [1942].
- ³⁹ C. STERNBERG, Zbl. Pathol. **13**, 753 [1902].

- ⁴⁰ F. ROULET u. K. BLOCH, *Virchows Arch. pathol. Anatom.* **298**, 311 [1937].
- ⁴¹ STENHAGEN u. STALLBERG, *J. biol. Chemistry* **139**, 345 [1941].
- ⁴² BIRCH u. ROBINSON, *J. chem. Soc. [London]* **1940**, 507.
- ⁴³ Ng. Ph. BUU-HOI u. P. CAGNIANT, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **76**, 689 [1943].
- ⁴⁴ ANDERSON, *Natur.* **3**, 145 [1939].
- ⁴⁵ FETHKE, *Substances lipoidiques du bacille de Koch*, Herrmann, Paris, [1938].
- ⁴⁶ J. DESBORDES u. J. PARAF, *Bull. Soc. Chim. biol.* **1944**.
- ⁴⁷ Ng. Ph. BUU-HOI u. R. RATSIMAMANGA, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **279**, 76 [1943].
- ⁴⁸ J. PARAF u. J. DESBORDES, *Presse méd.* **1944**, 163.
- ⁴⁹ J. PARAF, J. DESBORDES, Ng. Ph. BUU-HOI, A. R. RATSIMAMANGA u. P. CAGNIANT, *C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées* **138**, 12 [1944].
- ⁵⁰ G. DOMAGK u. C. HEGLER, *Chemotherapie bakterieller Infektionen*, 2. Aufl., S. Hirzel, Leipzig **1942**.
- ⁵¹ H. ARNOLD, E. HELMERT, Th. MOBUS, R. PRIGGE, H. RAUEN u. Th. WAGNER-JAUREGG, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **75**, 373 [1942].
- ⁵² Th. WAGNER-JAUREGG, *Z. ges. exp. Med.* **113**, 505 [1944].
- ⁵³ A. LINDENBERG u. B. R. PESTANA, *Z. f. Immunitätsforsch. exp. Therap.* **32**, 66 [1921].
- ⁵⁴ S. IJIMA, *Tokohu J. exp. Medic.* **25**, 424 [1935].
- ⁵⁵ P. ALLWEISS, *Z. Hyg. Infekt.-Krankh.* **122**, 383 [1940].
- ⁵⁶ W. FRANKE u. A. SCHILLINGER, *Biochem. Z.* **316**, 311 [1944].
- ⁵⁷ R. PRIGGE, *Naturwiss.* **32**, 83 [1944].
- ⁵⁸ K. BURSCHKIES, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **71**, 233 u. 1855 [1938], **72**, 1012 [1939], **73**, 405 [1940], **77**, 90 [1944].
- ⁵⁹ K. BURSCHKIES, *Naturwiss.* **31**, 369 [1943].
- ⁶⁰ K. BURSCHKIES, *Naturwiss.* **32**, 84 [1944].
- ⁶¹ Ng. Ph. BUU-HOI u. P. CAGNIANT, *Naturwiss.* **32**, 83 [1944].
- ⁶² C. FLANDIN, P. BARANGER u. J. RAGU, *C. R. Acad. Sci.* **203**, 502 [1936].
- ⁶³ P. BARANGER, *La chimica e l'Industria* **20**, 363 [1938].
- ⁶⁴ R. VOIGT u. Th. WAGNER-JAUREGG, *Arb. Staatl. Inst. exp. Therap. Forschungsinst. Chemotherap. Frankfurt a/M.* **39**, 15 [1940].
- ⁶⁵ K. BURSCHKIES, *Arch. Pharmaz.* **1941**, 45.
- ⁶⁶ K. BURSCHKIES, *Z. f. Hyg. Infekt.-Krankh.* **124**, 333 [1942].
- ⁶⁷ Th. WAGNER-JAUREGG, *Arb. Staatl. Inst. exp. Therap. Forschungsinst. Chemotherap. Frankfurt a/M.* **39**, 1 [1940].
- ⁶⁸ K. BERNHARD u. L. MULLER, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **256**, 85 [1938].
- ⁶⁹ W. M. STANLEY, G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS u. R. ADAMS, *J. Pharmacol. exp. Therapeut.* **45**, 121 [1932].
- ⁷⁰ Th. WAGNER-JAUREGG u. H. ARNOLD, *Arb. Staatl. Inst. exp. Therap. Forschungsinst. Chemotherap. Frankfurt a/M.* **37**, 22 [1939].
- ⁷¹ R. J. ANDERSON u. J. NEWMAN, *J. biol. Chemistry* **101**, 733 u. **103**, 405 [1933].
- ⁷² G. A. EMERSON, H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **31**, 274 [1933].
- ⁷³ G. A. EMERSON, H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE, *Arch. int. de Pharmacodynam. Thérap.* **48**, 247 [1934].
- ⁷⁴ G. A. EMERSON, H. H. ANDERSON u. C. D. LEAKE, *J. Pharmacol. exp. Therapeut.* **51**, 137 [1936].
- ⁷⁵ Th. WAGNER-JAUREGG u. H. ARNOLD, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **70**, 1459 [1937].
- ⁷⁶ H. ARNOLD, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **71**, 1505 [1938] u. **73**, 90 [1940].
- ⁷⁷ R. PRIGGE, *Die Umschau* **1942**, 385.

- ⁷⁸ H. v. SCHELLING, *Klin. Wschr.* **20**, 741 [1941].
- ⁷⁹ R. KUDICKE, *Med. Welt* **14**, 30 [1940].
- ⁸⁰ A. K. SAZ u. F. BERNHEIM, *J. Pharmacol. exp. Therapeut.* **73**, 78 [1941].
- ⁸¹ G. IVANOVICS, *Naturwiss.* **30**, 104 [1942].
- ⁸² G. IVANOVICS, *Klin. Wschr.* **21**, 343 [1942].
- ⁸³ E. KUSTER u. Th. WAGNER-JAUREGG, *Biochem. Z.* **317**, 256 [1944].
- ⁸⁴ B. AYUKAWA, Deutsche Patent-Anmeldung A 84621 IV c/12 q (21), bekanntgemacht am 19.9.1940.
- ⁸⁵ Th. WAGNER-JAUREGG, H. ARNOLD u. H. HIPPCHEM, *J. prakt. Chemie* **155**, 216 [1940].
- ⁸⁶ H. ARNOLD, *Arch. d. Pharmazie* **1939**, 870.
- ⁸⁷ H. H. MEYER, *I. Internat. Kongreß d. Ther. Union, Bern, 1937, Münch. Med. Wschr.* **1937**, 1677.
- ⁸⁸ R. PRIGGE, 26. Tagung der Vereinigung Rhein-Mainischer Augenärzte 5. XII. 1942, *Klin. Blätter Augenheilk.* **109** [1943].
- ⁸⁹ R. FLEISCHMANN, *Ergebn. Hyg.* **23**, 136 [1940].
- ⁹⁰ W. COURMONT, H. GARDERE u. P. PICHAT, *Bull. Acad. Méd.* **108**, 114 [1932].
- ⁹¹ W. COURMONT u. H. GARDERE, *Bull. Acad. Méd.* **118**, 284 [1937].
- ⁹² St. J. LEITNER, *Beitr. Klin. Tuberkul. spezif. Tuberkul.-Forsch.* **89**, 369 [1937].
- ⁹³ G. F. KOPPENHOFER, *Beitr. Klin. Tuberkul. spezif. Tuberkul.-Forsch.* **86**, 549 [1935].
- ⁹⁴ G. F. KOPPENHOFER, *Dtsch. med. Wschr.* **1936** I, 1011.
- ⁹⁵ H. SIEGMUND, *Dtsch. med. Wschr.* **1937** II, 1897.
- ⁹⁶ KAETHER, *Z. exp. Med.* **106**, 571 [1939].
- ⁹⁷ KAETHER, KLOSTERMANN u. KAETHER, *Z. ges. exp. Med.* **107**, 785 [1940].
- ⁹⁸ E. HESSE u. G. MEISSNER, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **201**, 99 [1943].
- ⁹⁹ W. GERLACH, K. RUTHARDT u. L. PRÜSENER, *Beitr. pathol. Anatom. allg. Pathol.* **91**, 617 [1933].
- ¹⁰⁰ W. GERLACH, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **179**, 286 [1935].
- ¹⁰¹ ADLER u. REIMANN, *Z. exp. Med.* **47**, [1925].
- ¹⁰² J. ALFOLDY, *Z. Tuberkul.* **87**, 146 [1941]; *Zbl. ges. Tuberkul.-Forsch.* **53**, 585 [1941].
- ¹⁰³ H. TRAUTWEIN, *Beitr. Klin. Tuberkul. spezif. Tuberkul.-Forsch.* **97**, 203 [1941].
- ¹⁰⁴ G. HACKER, *Beitr. Klin. Tuberkul. spezif. Tuberkul.-Forsch.* **94**, 403 [1940], **96**, 375 [1941].
- ¹⁰⁵ H. MOLLGAARD, *Beitr. Klin. Tuberkul. spezif. Tuberkul.-Forsch.* **95**, 369 [1940].
- ¹⁰⁶ K. SCHEER, *Acta Tubercul. scand.* **15**, 335 [1941].
- ¹⁰⁷ C. XALABARDER, *Publ. Inst. Antitubercul.* **4**, 163 [1941].
- ¹⁰⁸ P. KALLOS, *Arch. int. de Pharmacodynam. Thérap.* **65**, 249 [1941].

XVIII. NITROBENZOESÄUREESTER ALS CHEMOTHERAPEUTICA

von

WERNER MEISER und FRITZ SCHONHOFER

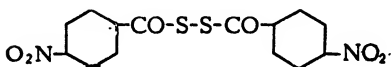
(Aus dem Wiss.-Chem. Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld)

Zu Anfang dieses Jahrhunderts wurden die ersten synthetischen Heilmittel zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten gefunden. Die Erreger der Krankheiten gehörten durchweg der Klasse der höher entwickelten pathogenen Mikroorganismen an, wie z. B. Protozoen, Trypanosomen, Malariaparasiten, Spirochaeten usw. Erst in verhältnismäßig jüngerer Zeit, im Jahre 1932, wurde der erste Schritt zur Bekämpfung der noch primitiveren Krankheitserreger, der Bakterien, getan. Die Chemiker MIETZSCH und KLARER entdeckten in gemeinsamer Arbeit mit dem Mediziner DOMAGK das Prontosil, dem in schneller Folge viele weitere Verbindungen wie z. B. Prontalbin, Uliron, Albucid, Globucid, Sulfapyridin, Marfanil, Debenal, Badional, Marbadal, Irgamid, Irgafen usw. folgten.

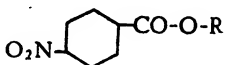
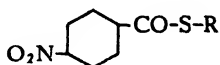
All diesen Verbindungen gemeinsam ist die Sulfonamidgruppe, die in *p*-Stellung zu einer Stickstoffgruppierung steht. Durch verschiedene Substitution der Sulfamidgruppe wird die Wirkung auf bestimmte Bakterienarten derart aktiviert, daß man zu Höchstleistungspräparaten gegen die einzelnen Bakterien, wie z. B. Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Colibakterien, Gasbrand-Bakterien usw., kommt. Die Stickstoffgruppierung kann eine Azo-, Amino-, Nitro-, Hydroxylamino-Gruppe usw. sein. Bei der Schwefelgruppierung hat heute noch die Sulfamidgruppe die praktisch wichtigste Bedeutung. Sie wurde von verschiedenen Seiten aus variiert und es wurden dabei auch in der Sulfon- und Sulfoxydgruppe wichtige Wirkungsgruppen gefunden.

Bei den ersten synthetischen Versuchen haben die Bearbeiter des Sulfonamidgebietes in Elberfeld auch die Carbonamidgruppe in den Kreis der Untersuchungen einbezogen. Dabei wurde verschiedentlich eine gewisse Wirkung bei mit Pneumokokken infizierten Mäusen gesehen.

Der Gedanke, die in der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen so wichtige Schwefelgruppierung mit der Carbonamidgruppe zu kombinieren, führte nun zu neuen Verbindungen, die bei der experimentellen Mäusepneumonie gute Wirkung entfalteten.

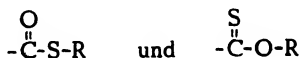


Als erste wirksame Substanz dieser Reihe fand F. SCHONHOFER das 4,4'-Dinitrobenzoyldisulfid. Da die Verbindung aus zwei gleichen Resten besteht, wurde der Versuch gemacht, den einen Teil durch eine indifferente Gruppe zu ersetzen. Auf diese Art entstanden die einfachen Thioester, die eine starke Wirkungssteigerung auf Pneumokokken gegenüber dem Disulfid zeigten. Noch besser waren überraschenderweise die gewöhnlichen Sauerstoffester.



Eine Verwandtschaft zu den Sulfonamiden ist nach Wegfall des Schwefels nun nicht mehr vorhanden.

Ein charakteristischer Unterschied zur Sulfonamidchemie ist die strenge Spezifität der Gruppen. Die Nitrogruppe kann nicht durch eine Amino-, Azoxy-, Nitroso- oder Hydroxylamino-Gruppe ersetzt werden. Ebenso spezifisch ist die Estergruppierung, die ebenfalls nicht durch eine ähnliche Gruppe, wie z. B. die Urethan- oder Sulfoestergruppierung ausgetauscht werden kann. Der Estergruppe gleichwertig sind lediglich die sehr nahe verwandte Thioester- und die isomere Thionestergruppe.



Hingegen kann der zu veresternde Alkohol oder Thioalkohol sowohl der aliphatischen, aromatischen, cycloaliphatischen, heterocyclischen oder gemischten Reihe angehören. Die Wirkungsstärke hängt aber wesentlich von dem verwendeten Alkohol oder Mercaptan ab.

Wir geben hier einige Versuchsserien, die an Mäusen durchgeführt wurden (nach Versuchen von G. DOMAGK¹).

Die Tiere wurden mit einem der Pneumokokkenstämme I, II und III oder dem aus einer tödlich verlaufenen Säuglingsmeningitis herausgezüchteten Stamm X 15 intraperitoneal infiziert. Eine Stunde später wurden sie mit den zu untersuchenden Präparaten in ölgiger Lösung oder Suspension subcutan einmal behandelt. Während die unbehandelten Kontrolltiere nach 2 Tagen alle tot waren, lebten die behandelten Tiere wesentlich länger oder wurden ganz geheilt, was die Wirkung der Präparate eindeutig beweist.

Versuch 1

Ester der <i>p</i> -Nitrobenzoesäure mit	Dosis in mg	Behandlungszahl	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std. nach der Infektion	Es blieben am Leben	infizierter Pneumokokken-Typ
<i>n</i> -Dodecylalkohol	10-200	1 ×	10	10	3	I
2-Methylpentanol (1)	10-200	1 ×	10	9	6	I
<i>n</i> -Butylalkohol	5-100	1 ×	10	10	6	I
Isopropylalkohol	10-200	1 ×	10	10	0	I
Isopropylmercaptan	10-200	1 ×	10	7	1	I
Cyclohexanol	10-200	1 ×	10	10	1	I
Menthol	10-200	1 ×	10	10	3	I
Phenol	5-100	1 ×	10	8	0	I
Eugenol	7-140	1 ×	10	10	1	I
<i>p</i> -Chlorphenol	10-200	1 ×	10	7	5	I
<i>p</i> -Bromphenol	10-200	1 ×	10	10	5	I
<i>p</i> -Bromthio-phenol	7-140	1 ×	10	9	1	I
β -Naphthol	10-200	1 ×	10	9	0	I
8-Oxychinolin	4- 80	1 ×	10	7	0	I
Sulfapyridin*)	10-200	1 ×	10	8	1	I
Kontrollen	-	-	12	0	0	I

Versuch 2

<i>n</i> -Dodecylalkohol	10-200	1 ×	10	9	7	X 15
2-Methylpentanol (1)	10-200	1 ×	10	9	5	X 15
<i>n</i> -Butylalkohol	5-100	1 ×	10	10	2	X 15
Isopropylalkohol	10-200	1 ×	10	8	7	X 15

Bemerkungen:

Es wurde im allgemeinen mit der maximal verträglichen Dosis bis zu 1/20 der Dosis behandelt.

10-200 mg bedeutet:

je 2 Tiere behandelt mit	10 mg
je 2 " " "	20 mg
je 2 " " "	40 mg
je 2 " " "	100 mg
je 2 " " "	200 mg usw.

*) = Vergleichssubstanzen.

Versuch 2 (Fortsetzung)

Ester der <i>p</i> -Nitrobenzoesäure mit	Dosis in mg	Behandlungszahl	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std. nach der Infektion	Es blieben am Leben	infizierter Pneumokokken Typ
Isopropylmercaptan	10-200	1 ×	10	8	3	X 15
Cyclohexanol	10-200	1 ×	10	10	6	X 15
Menthol	10-200	1 ×	10	10	5	X 15
Phenol	5-100	1 ×	10	10	4	X 15
Eugenol	7-140	1 ×	10	10	6	X 15
<i>p</i> -Chlorphenol	10-200	1 ×	10	7	5	X 15
<i>p</i> -Bromphenol	10-200	1 ×	10	9	3	X 15
<i>p</i> -Bromthio-phenol	7-140	1 ×	10	8	6	X 15
β -Naphthol	10-200	1 ×	10	9	5	X 15
8-Oxychinolin	4- 80	1 ×	10	7	5	X 15
Sulfapyridin*)	10-200	1 ×	10	10	4	X 15
Kontrollen	-	-	12	1	0	X 15

Versuch 3

2-Methylpentanol (1)	4- 80	1 ×	10	9	4	II
	10-200	1 ×	10	9	4	II
2-Methylhexanol (1)	4- 80	1 ×	10	6	2	II
	10-200	1 ×	10	10	3	II
1-Methylhexanol (1)	4- 80	1 ×	10	5	0	II
	10-200	1 ×	10	6	1	II
<i>n</i> -Oktylalkohol	4- 80	1 ×	10	3	0	II
	10-200	1 ×	10	8	3	II
<i>n</i> -Dodecylalkohol	4- 80	1 ×	10	9	4	II
	10-200	1 ×	10	9	4	II
Cyclohexanol	4- 80	1 ×	10	7	3	II
	10-200	1 ×	10	9	7	II
Guajakol	4- 80	1 ×	10	4	1	II
	10-200	1 ×	10	7	1	II
<i>p</i> -Chlorphenol	4- 80	1 ×	10	2	0	II
	10-200	1 ×	10	8	1	II
2,4-Dichlorphenol	4- 80	1 ×	10	10	3	II
	10-200	1 ×	10	6	4	II
Sulfapyridin*)	4- 80	1 ×	10	0	0	II
	10-200	1 ×	10	0	0	II
Chininlösung*)	0,25- 5	1 ×	10	0	0	II
	2- 40	1 ×	10	0	0	II
Kontrollen	-	-	12	0	0	II

*) = Vergleichssubstanzen.

Versuch 4

Ester der <i>p</i> -Nitrobenzoesäure mit	Dosis in mg	Behandlungszahl	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std. nach der Infektion	Es blieben am Leben	infizierter Pneumokokken-Typ
2-Methylpentanol (1)	4- 80	1 ×	10	10	3	III
	10-200	1 ×	10	10	5	III
2-Methylhexanol (1)	4- 80	1 ×	10	10	2	III
	10-200	1 ×	10	10	1	III
1-Methylhexanol (1)	4- 80	1 ×	10	9	0	III
	10-200	1 ×	10	10	1	III
<i>n</i> -Oktylalkohol	4- 80	1 ×	10	7	0	III
	10-200	1 ×	10	8	2	III
<i>n</i> -Dodecylalkohol	4- 80	1 ×	10	9	0	III
	10-200	1 ×	10	10	0	III
Cyclohexanol	4- 80	1 ×	10	10	5	III
	10-200	1 ×	10	10	4	III
Guajakol	4- 80	1 ×	10	10	0	III
	10-200	1 ×	10	10	3	III
<i>p</i> -Chlorphenol	4- 80	1 ×	10	10	0	III
	10-200	1 ×	10	9	3	III
2,4-Dichlorphenol	4- 80	1 ×	10	9	0	III
	10-200	1 ×	10	10	1	III
Sulfa- pyridin*)	4- 80	1 ×	10	9	1	III
	10-200	1 ×	10	9	1	III
Chinin- lösung*)	4- 80	1 ×	10	3	0	III
	0,25- 5	1 ×	10	2	0	III
Kontrollen	-	-	12	0	0	III

*) = Vergleichssubstanzen.

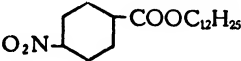
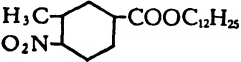
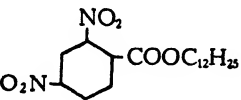
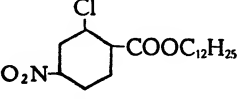

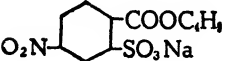
Aus den Versuchstabellen geht eindeutig hervor, daß alle Para-Nitrobenzoesäureester eine Wirkung zeigen, die zwar bei den verschiedenen Stämmen und Präparaten stark differieren kann, aber immer deutlich sichtbar ist, wobei die Ester mit 2-Methylpentanol(1), Dodecylalkohol, Cyclohexanol, *p*-Chlorphenol, 2,4-Dichlorphenol sich durch eine relativ gleich gute Wirkung gegenüber allen Pneumokokkenstämmen auszeichnen. Schon eine einmalige Behandlung bringt bei allen Verbindungen einen guten Erfolg, indem zumindestens eine wesentliche Lebensverlängerung der infizierten Tiere erreicht wird. (Vgl. die Kontrollen.) Die besten Präparate führen so schon zu einem hohen Prozentsatz überlebender Tiere. Noch viel besser sind die Resultate naturgemäß bei häufiger Verabreichung. Hier sind z. B. bei 2-Methylpentanol(1) in manchen Versuchen

80—90% überlebende Tiere zu verzeichnen. Wie schon gesagt, ist die Wirkung auf alle Pneumokokkentypen vorhanden, wenn auch der seltener vorkommende Typ III etwas schwerer beeinflußt werden kann. Auch bei peroraler Verabreichung der Substanzen konnten in anderen Versuchsserien recht gute Erfolge erzielt werden (weitere Versuche siehe bei G. DOMAGK, Chemotherapie der bakt. Infektionen, Leipzig 1942, S. 59—67).

Daß auch bei mit Streptokokken-infizierten Tieren eine wesentliche Lebensverlängerung zu erzielen ist, beweist folgender kleiner Versuch:

<i>p</i> -Nitrobenzoesäure ester mit	Dosis in mg	Anzahl der Tiere	Es leben nach 2 Tagen	Es bleiben im Leben
2-Methylpentanol (1)	4- 80	10	10	0
	10-200	10	8	2
<i>p</i> -Chlorphenol	4- 80	10	9	0
	10-200	10	10	1
Kontrollen	-	16	0	0

Wie bei den Sulfonamiden ist bei den Nitrobenzoesäureestern die Wirkung auf die *p*-Verbindungen beschränkt, *o*-Nitrobenzoesäureester haben noch eine gewisse Wirkung, *m*-Nitrobenzoesäureester nicht mehr. Jegliche Substitution im Benzolkern wirkt sich im allgemeinen ungünstig aus, wie folgende Tabelle zeigt:

Präparat	Pneumokokken-Wirkung
	sehr gute Wirkung
	gute Wirkung
	keine Wirkung
	keine Wirkung
	mäßige Wirkung
	keine Wirkung

Die wirksamen Verbindungen sind äußerst ungiftig; es werden z. B. von der Maus oder Ratte 5 g/kg anstandslos vertragen. Wichtig ist die Feststellung, daß die Substanzen sehr schnell vom Körper zu den sehr harmlosen *p*-Aminobenzoesäure-Derivaten abgebaut werden, wie Versuche von HECHT zeigen.

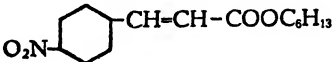
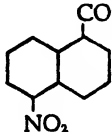
Unterdessen ist durch D. D. WOODS² bekannt geworden, daß gerade *p*-Aminobenzoesäure schon in geringsten Dosen die Wirkung von Sulfamidverbindungen^{2,13}, Sulfon-^{4, 13, 14} und Sulfoxydverbindungen⁴ auf Bakterienkulturen aufhebt. Ebenso haben verschiedene Forscher^{4, 15, 16, 17} dieselbe Hemmung der *p*-Aminobenzoesäure in vivo bei experimentellen Infektionen beobachtet.

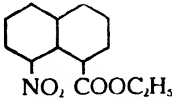
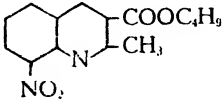
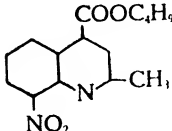
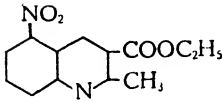
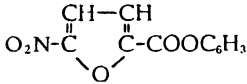
Die gleiche antagonistische Wirkung hat nun *p*-Aminobenzoesäure auch auf die *p*-Nitrobenzoesäure, wie z. B. an Streptokokkenkulturen von J. K. MILLER¹⁸ gezeigt wurde.

Da sich nun beim Abbau unserer Verbindungen diese antagonistische Substanz in steigendem Maße von selbst bildet, stehen wir vor der interessanten Tatsache, daß dieses Abbauprodukt hemmend auf weiter zugeführte Substanz einwirken muß. Vielleicht ist auf diese Weise die nicht völlig befriedigende Wirkung der *p*-Nitrobenzoesäureester bei der klinischen Prüfung der Pneumonie zu erklären.

Es ist in letzter Zeit von O. DANN und MÖLLER¹⁹ an Streptokokkenkulturen gezeigt worden, daß diese antagonistische Wirkung auf Sulfonamide sich spezifisch auf die *p*-Aminobenzoesäure, ihre wasserlöslichen Diäthylaminoalkylester^{2, 4, 6, 8, 9, 12, 13} und in geringerem Maße ihre Alkylester^{2, 13} beschränkt. Die von O. DANN und MÖLLER auch geprüften Ester der 4-Aminonaphthoesäure(1), der 2-Aminofuran- und 2-Aminothiophencarbonsäure(5) haben diese Wirkung nicht.

Man müßte darum solche wirksame Nitroester finden, die durch ihre Reduktionsprodukte nicht die ursprüngliche Wirkung aufheben können. Es wurden von uns nitrierte Naphthalin-, Furan- und Chinaldin-carbonester sowie Zimtsäureester in die Untersuchung einbezogen. Die folgende Tabelle zeigt, daß von den untersuchten Typen nur den *p*-Nitrozimtsäureestern eine gewisse Wirkung auf Pneumokokken zukommt.

Verbindung	Pneumokokken-Wirkung
	Wirkung
	keine Wirkung

Verbindung	Pneumokokken-Wirkung
 <p>NO₂, COOC₂H₅</p>	geringe Wirkung
 <p>NO₂, COOC₂H₅, CH₃</p>	keine Wirkung
 <p>COOC₂H₅, CH₃, NO₂</p>	geringe Wirkung
 <p>NO₂, COOC₂H₅, CH₃</p>	keine Wirkung
 <p>CH-CH, O₂N-C, C-COOC₂H₅</p>	geringe Wirkung

In jüngster Zeit ist nun von O. DANN und MÖLLER²⁰ ebenfalls die Wirkung von *p*-Nitrobenzoesäurederivaten auf Staphylokokkenkulturen im Vergleich zu den entsprechenden *p*-Verbindungen des Naphthalins, Thiophens und Furans untersucht worden. Sie fanden Wirkungslosigkeit bei den Verbindungen der 4-Nitronaphtoesäure(1), wohingegen in ihren Versuchen die Nitroester des Furans und Thiophens Wirkung zeigten. Bei unseren *in vivo*-Versuchen haben die Nitroester des Furans bei der Pneumokokken-Infektion keine Wirkung gehabt.

Zusammenfassung: Nach der großen Zahl von Verbindungen der Sulfamid-, Sulfon- und Sulfoxydreihe, die *in vivo* gegen Bakterien wirksam sind, wurde erstmalig in den *p*-Nitrobenzoesäureestern, ihren Thio- und Thionestern eine neue Klasse von besonders gegen Pneumokokken hochwirksamen Substanzen aufgefunden.

L I T E R A T U R A N G A B E :

- ¹ Ähnliche Versuche haben in Frankreich MAYER u. OECHSLIN mit ähnlichen Resultaten durchgeführt: C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **130**, 211 u. Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. **62**, 211 [1939].
- ² D. D. WOODS, Brit. J. exp. Pathol. **21**, 74 [1940].
- ³ M. LANDY u. J. WYENO, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **46**, 133 [1941].
- ⁴ C. LEVADITI u. R. PERAULT, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **135**, 1043 [1941].
- ⁵ W. W. SPINK u. J. JERMSTA, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **47**, 395 [1941].
- ⁶ H. K. KELTCH, L. A. BAKER, M. E. KRAHL u. G. H. A. CLOWES, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **47**, 533 [1941].
- ⁷ E. STRAUSS, F. C. LOWELL u. M. FINLAND, J. clin. Invest. **20**, 189 [1941].
- ⁸ J. KIMMIG, Klin. Wschr. **20**, 235 [1941].
- ⁹ J. KIMMIG, Klin. Wschr. **22**, 31 [1943].
- ¹⁰ A. LWOFF, F. NITTI, J. TREFOUEL u. V. HAMON, Ann. Inst. Pasteur **67**, 9, 94 u. 173 [1941].
- ¹¹ W. B. WOOD, J. exp. Medicine **75**, 369 [1942].
- ¹² E. F. MÖLLER u. K. SCHWARZ, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1612 [1941].
- ¹³ R. KUHN, E. F. MÖLLER, G. WENDT u. H. BEINERT, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 911 [1942].
- ¹⁴ W. B. WOOD, J. exp. Medicine **75**, 369 [1942].
- ¹⁵ F. R. SELBIC, Brit. J. exp. Pathol. **21**, 90 [1940].
- ¹⁶ C. LEVADITI, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **135**, 1109 [1941].
- ¹⁷ M. Mc. CARTY, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **46**, 133 [1941].
- ¹⁸ J. K. MILLER, Journ. Pharmacol. exp. Therapeut. **71**, 14 [1941].
- ¹⁹ O. DANN u. E. F. MÖLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. **80**, 21 [1947].
- ²⁰ O. DANN u. E. F. MÖLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. **80**, 23 [1947].

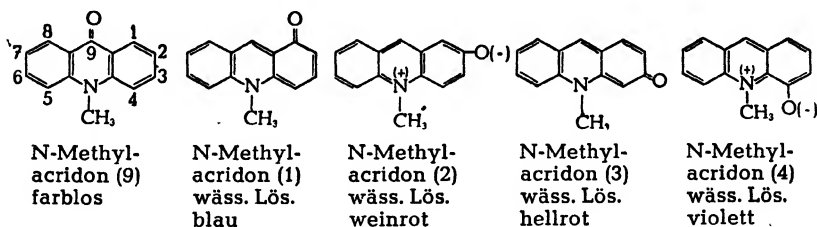
XIX. ORIENTIERENDE CHEMOTHERAPEUTISCHE VERSUCHE MIT DEN ISOMEREN DES N-METHYLACRIDONS

von
SIEGFRIED NITZSCHE

(Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Jena, z. Zt. Heidenheim)

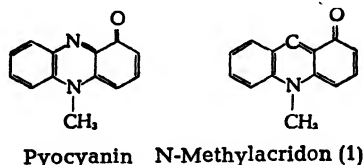
A. Einleitung

Während das schon lange bekannte N-Methylacridon(9) farblos und wasserunlöslich ist, sind die Isomeren des N-Methylacridons tieffarbige, wasserlösliche Verbindungen¹.



Mit Säuren bilden die Verbindungen schön kristallisierende Salze und zwar kristallisiert das Chlorhydrat des N-Methylacridon (1) in roten, das des 2 isomeren bzw. des 3 isomeren in altgoldgelben bzw. hellgelben Nadeln. Das Chlorhydrat des N-Methylacridon (4) ist außerordentlich leichtlöslich und kristallisiert in roten Blättchen.

Das N-Methylacridon (1) und (3) sind, wie das N-Methylacridon (9) als Keton, die (2) und (4) Verbindungen dagegen nur in der oben angegebenen und für alle zutreffenden Schreibweise als Betain formulierbar. Die Bedeutung der Acridiniumsalze für die Chemotherapie war der Anlaß, auch diese Verbindungen, da sie ja in dieser Hinsicht zu prüfen. Ein letzteren weitgehend entsprechen, weiterer Anlaß war die große Ähnlichkeit sowohl im chemischen wie spektroskopischen Verhalten des N-Methylacridon (1) mit dem Bakterienfarbstoff Pyocyanin².

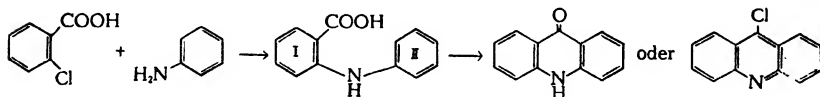


Das Pyocyanin gehört ja bekanntlich zu jenen Farbstoffen, deren atemungskatalytische Funktionen in Einzelfällen erwiesen oder zumindest recht wahrscheinlich gemacht worden sind. Das in dieser Hinsicht interessierende Verhalten des *Bac. Pyocyaneus* gegenüber den Isomeren des N-Methylacridons und die damit sich ergebenden Probleme konnten leider, obgleich von vornherein beabsichtigt, durch zeitbedingte Umstände nicht untersucht werden, dagegen liegen einige therapeutische Untersuchungsergebnisse gegenüber folgenden Bakterien vor:

Staph. aureus
Strep. Krüger
Di. mitis
Di. gravis
Bac. typhi murium

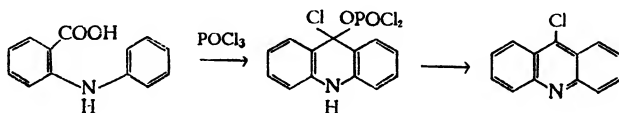
B. Chemischer Teil

Die Darstellung der Isomeren des N-Methylacridons, sowie der entsprechenden Substitutionsprodukte, erfolgt in der Art, daß man zunächst die entsprechenden *o*-Halogenbenzoesäuren und Aniline zu substituierten Diphenylamincarbonsäuren kondensiert und letztere mit konz. Schwefelsäure oder besser Phosphoroxychlorid zum Acridon ringschließt³.

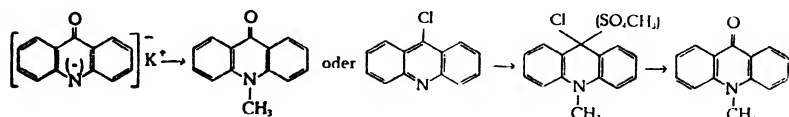


Die Methoxylgruppe, die in der Endstufe Ketogruppe wird, kann sowohl im Ring I oder II sein. Da der Ringschluß am Ring II bei *m*-Substitutionsprodukten zu 1- und 3-substituierten Acridonen führt, ist es, um Mehrdeutigkeit auszuschließen, vorteilhafter den Substituenten in Ring I zu legen. Die Kondensation mit Phosphoroxychlorid führt zu mehr oder weniger stabilen Chloracridinen, die entweder durch Kochen des Reaktionsgutes mit Wasser in Acridone überführt oder — bei den stabileren — isoliert werden können³.

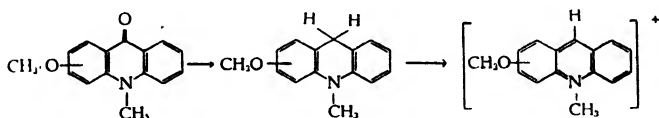
Der Ringschluß verläuft nach folgendem Schema⁴:



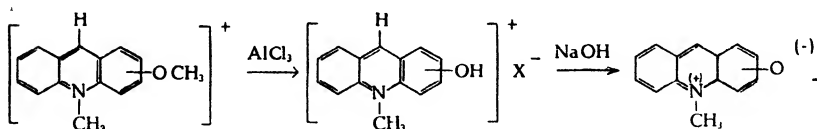
Es hat sich gezeigt, daß besonders die stabilen Chloracridine mit Dimethylsulfat sehr reaktionsfähige Produkte liefern, die zu vielerlei Umsetzung fähig sind⁵. Mit Natronlauge bilden sie N-Methylacridone. Ein anderes Verfahren, N-Methylacridone darzustellen, besteht darin, daß man das trockene Kaliumsalz der Acridone mit Dimethylsulfat umsetzt.



Um nun von den methoxylierten N-Methylacridonen zu den Isomeren des N-Methylacridons zu gelangen, wird ersteres zum Acridan reduziert¹. Die N-Methylacridane sind farblose Verbindungen, die sich leicht oxydieren lassen, z. T. gehen sie schon, wie z. B. das 1-Methoxy-N-methylacridan, im feuchten Zustande an der Luft in tiefarabige Zersetzungsprodukte über. Durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oder Bichromatschwefelsäure werden methoxylierte N-Methylacridiniumsalze erhalten, die am vorteilhaftesten als Zinkchloriddoppelsalze isoliert werden.



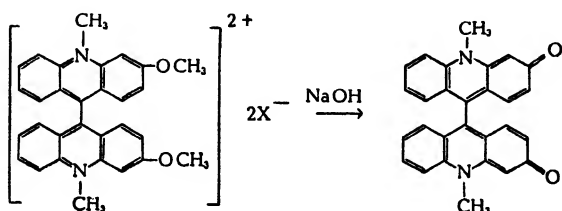
Die Abspaltung der Methoxygruppe erfolgt am leichtesten in 3 Stellung, am schwierigsten in 1 Stellung mit Bromwasserstoffsäure. Mit AlCl₃ in siedendem Xylol wird jedoch in allen Fällen glatte Entmethoxylierung erreicht.



Für chemotherapeutische Versuche ist die Darstellung der freien Basen unnötig, da die Salze die gleichen Wirkungen haben.

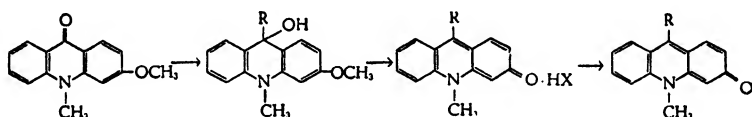
Bei den chemotherapeutischen Versuchen zeigten die Derivate des N-Methylacridon-(3) besonders gute Resultate und so wurde

auch ein Acridonylderivat geprüft, das sich beim Versetzen der heißen wäßrigen Lösung des 3,3'-Dimethoxy-N,N'-dimethyl-diacridylium-nitrats mit Natronlauge in schönen Kristallen bildet².



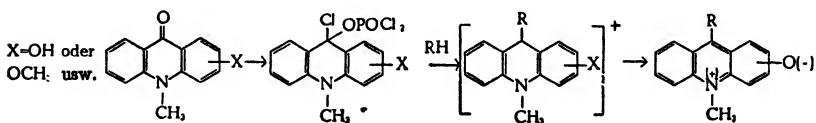
Diese Verbindung zeigt bei der Konzentration der toxischen Dosis keinerlei therapeutische Wirkung weder *in vitro* noch *in vivo*.

Die Darstellung der 9 substituierten Derivate kann mit Hilfe der Grignardreaktion entsprechend folgendem Schema durchgeführt werden. Es entstehen entweder direkt die Karbinole oder deren Salze:



Wie oben erfolgt die Entmethoxylierung usw.

Schließlich sei noch eine weitere Möglichkeit, um zu 9-substituierten Derivaten zu gelangen, kurz erwähnt, da die damit erhältlichen Verbindungen noch nicht geprüft wurden. Acridone und N-Methylacridone liefern mit Phosphoroxchlorid sehr reaktionsfähige N-Methyl-chloracridinium-dichlorophosphate⁴. Verbindungen mit reaktionsfähigem Wasserstoff wie z. B. Amine, Malonester, Dimethylanilin usw. setzen sich in Lösungen oder direkt mit ihnen zu 9-substituierten N-Methylacridinderivaten um. Bei N-Methylacridonen der Oxyreihe führt die Synthese dann entsprechend, wie oben angegeben, zu Acridiniumsalzen der Oxyreihe bzw. zu Iso-N-methylacridonen⁶. Die Reaktionsprodukte aus Chloracridin und Dialkylsulfat entsprechen obigen Phosphoroxchloridverbindungen und können zu gleicher Synthese herangezogen werden⁷.



Für die chemotherapeutischen Versuche wurden folgende Verbindungen dargestellt:

N-Methyl-7-methylacridon-(2), N-Methyl-7-methylacridon-(3), N-Methyl-9-aethylacridon-(2), N-Methyl-9-aethylacridon-(3), N-Methyl-6-methylacridon-(1), N-Methyl-6-methylacridon-(2), N-Methyl-6-methylacridon-(3), N-Methyl-6-methylacridon-(4), sowie das bereits erwähnte zweikernige Diacridonyl.

C. Chemotherapeutischer Teil

a) Toxizitätsprüfung. Zur Ermittlung der Toxizität wurden die Lösungen der Verbindungen in verschiedenen Verdünnungen subkutan verabreicht und zwar 1 ccm Lösung pro 20 g Maus. Dabei ergab sich, daß das N-Methylacridon-(2) die giftigste Verbindung (Dos. tol. 1 : 5000) und das 3-isomere die verträglichste (Dos. tol. 1 : 1000) ist. Durch Substitution der 9-Stellung mit Aethyl wird die Verträglichkeit gesteigert, so daß sie noch in einer Verdünnung 1 : 600 bzw. 1 : 500 vertragen werden. Aber auch Substitution des Seitenringes durch Methyl hat Einfluß auf die Verträglichkeit der N-Methylacridon-(2)-Derivate. So beträgt die Dos. tol. bei 7-Methyl-N-methylacridon-(2) 1 : 1200. Bei 6-Methyl-N-methylacridon-(2) 1 : 2000. Bei den Derivaten des N-Methylacridons-(1) bzw. -(4) ist Methylsubstitution in 6-Stellung ohne Einfluß, beim N-Methylacridon-(3) bewirkt sie eine Erhöhung der Giftigkeit. Das oben erwähnte Acridonylderivat ist schon in einer Verdünnung 1 : 3000 toxisch und zeigt bei einer Konzentration 1 : 2000 keine Wirkung in vitro.

Tabelle 1.

Toxizitätsprüfung

	Grundkörper	6 Methyl	7 Methyl	9 Aethyl
N-Methylacridon (1)	1 : 3000 1 : 1000 krank	1 : 2000 1 : 1000 n. 1 Tag. †	----- -----	----- -----
N-Methylacridon (2)	1 : 5000 1 : 1000 Krämpfe n. 20 Min. †	1 : 2000 1 : 1000 n. 4 Tag. †	1 : 2000 1 : 1000 krank n. 3 Tagen †	1 : 600 1 : 400 Krämpfe
N-Methylacridon (3)	1 : 1000	1 : 2500 1 : 2000 n. 9 Tag. †	1 : 1000	1 : 500 1 : 300 krank
N-Methylacridon (4)	1 : 2000 1 : 1000 lebt aber krank	1 : 2000 1 : 1000 n. 3 Tag. †	----- -----	----- -----

Keine Bemerkung = Gesund.

b) **Methodik.** Die bakteriologische Prüfung *in vitro* wurde mit folgenden Kulturen vorgenommen:

Staphylokok. aureus Merk 13, *Bac. typhi murium*,
Di. mitis, *Di. gravis*

Für die Streptokok.-Versuche wurde der im Hygienischen Institut in Jena fortgeführte Streptokok.-Stamm Krüger verwendet. *In vivo* wurde die Wirksamkeit der neuen Verbindungen bei Breslau- (*Bac. typhi murium*) und Krügerinfektion geprüft. Zur Anwendung gelangten 24-stündige, gut gewachsene Kulturen auf 10 proz. Ascitesagar oder 100 proz. Blutagar. Die Infektionsdosis betrug 0,5 ccm einer Bouillonkulturverdünnung 1:10 bzw. eine Schrägagaraufschwemmung von 1/5 Oese in 100 ccm phys. Kochsalzlösung i. p.

c. **Versuche *in vitro*.** Bei den Hemmungsversuchen mit den Grundkörpern zeigte sich, wie sich aus Tabelle Nr. 2 ergibt, daß das N-Methylacridon-(3) und das (4)-Isomere gegenüber allen geprüften Stämmen die größte Wirksamkeit besitzen.

Tabelle 2.

Hemmungsversuche mit den isomeren N-Methylacridonen vollständige Wachstumshemmung nach 10 Tagen. Die Zahlen geben die Verdünnung der Substanzen an.

	Staph. aureus	Strep. Krüger	Di. mitis	Di. gravis	Bac. typhi murium
N-Methylacridon (1)	1 : 8 000	1 : 4 000	1 : 4 000	1 : 8 000	1 : 4 000
N-Methylacridon (2)	1 : 2 000	1 : 4 000	1 : 8 000	1 : 8 000	1 : 2 000
N-Methylacridon (3)	1 : 16 000	1 : 64 000	1 : 32 000	1 : 64 000	1 : 8 000
N-Methylacridon (4)	1 : 32 000	1 : 128 000	1 : 64 000	1 : 64 000	1 : 4 000
Trypaflavin	1 : 64 000	1 : 1 000 000	1 : 16 000	1 : 32 000	1 : 2 000

Der Einfluß der angegebenen Substituenten auf die wachstumshemmende Wirkung ist gering, wie sich bei der Prüfung gegen *Staph. aureus* und Breslau-Bazillen ergab. Nur das N-Methyl-6-methylacridon-(3) gab gegenüber letzteren höhere Wirksamkeit (Verd. 1 : 8000).

d) **Versuche *in vivo*.** Ein interessantes Bild zeigten die Versuche *in vivo* gegenüber *Strep. Krüger* und Breslau-Bazillen. Von den dargestellten Präparaten sind gegenüber dem ersteren alle wirksam, bis auf das N-Methyl-7-methylacridon-(2), welches keine

Wirkung zeigt. Bei den Versuchen mit Breslau-Bazillen war, wie zu erwarten, die Zahl der wirksamen Verbindungen geringer und nur die Derivate des N-Methylacridon-(3) treten hervor. Interessanterweise wird durch Substitution des Seitenringes durch Methyl in 6-Stellung jede Wirkung aufgehoben, durch Methylsubstitution in 7-Stellung, dagegen die heilende Wirkung gesteigert.

Tabelle 3.

Versuche in vivo gegenüber *Strep. Krüger* und Breslau-Bazillen

	Strep. Krüger				Bac. typhi. murium			
	Grundkörper	6-Methyl	7-Methyl	9-Aethyl	Grundkörper	6-Methyl	7-Methyl	9-Aethyl
N-Methylacridon (1)	+	+++			o	o		
N-Methylacridon (2)	+++	+++	o	+ ++	+	o	o	o
N-Methylacridon (3)	+++	++	+++	++	++	o	+++	+++
N-Methylacridon (4)	++	+++			o	o		
Trypaflavin	++				o			o

Es bedeuten: o = keine Wirkung
 + = Lebensverlängerung undeutlich
 ++ = deutliche Lebensverlängerung
 +++ = deutliche Lebensverlängerung und überlebende Mäuse

Infolge der schwierigen zeitbedingten Verhältnisse war es nicht möglich, so viele Tiere einzusetzen, daß genauere Angaben über die Zahl der geheilten Tiere usw. gemacht werden könnten. Jedoch möge zur Orientierung dienen, daß von den 11 Mäusen, die für die beiden Substanzen 6-Methyl-N-methylacridon-(2) und 9-Aethyl-N-methylacridon-(2) und zur Prüfung gegenüber *Strep. Krüger* dienten, 3 am Leben blieben, 2 nach 5, 3 nach 3 und eine nach 2 Tagen starben, während die Kontrollen schon nach 1 Tag verendeten. Bei der Prüfung gegenüber Breslau-Bazillen mit den Substanzen 7-Methyl-N-methylacridon-(3) und 9-Aethyl-N-methylacridon-(3) wurden 10 Tiere verwendet; davon blieben 4 am Leben, 2 starben nach 9 Tagen, 2 nach 6 und 2 nach 5 Tagen, wie die Kontrollen, die auch nach 5 Tagen starben.

e) Ergebnis. Das Ergebnis der orientierenden Versuche kann also dahingehend zusammengefaßt werden, daß es unter den Isomeren des N-Methylacridons und deren Derivaten Verbindungen gibt, die in vitro sowie in vivo gegenüber grampositiven und gramnegativen Bakterien wirksam sind. Die Verträglichkeit ist

bei 9-Substituierten am größten. Gegenüber Grampositiven wurden besonders mit dem N-Methylacridon-(2) und -(3), aber auch mit dem N-Methylacridon-(1) und -(4) und deren Derivaten Erfolge erzielt, gegenüber Gramnegativen sind jedoch nur die Derivate des N-Methylacridons-(3) wirksam.

Herrn Prof. Dr. SCHLOSSBERGER möchte ich für die Durchführung der bakt. Versuche im hygienischen Institut der Universität Jena auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank sagen.

L I T E R A T U R A N G A B E :

- ¹ S. NITZSCHE, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 1187 [1943].
- ² S. NITZSCHE, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 337 [1944].
- ³ K. GLEU u. S. NITZSCHE, J. prakt. Chem. **153**, 200 [1939].
- ⁴ K. GLEU, S. NITZSCHE u. A. SCHUBERT, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1093 [1939].
- ⁵ K. GLEU u. S. NITZSCHE, J. prakt. Chem. **153**, 200, 223 u. 233 [1939].
- ⁶ S. NITZSCHE, Deutsche Patentanmeldung N 47758 IV c/12 g.
- ⁷ S. NITZSCHE, Deutsche Patentanmeldung N 47757 IV c/12 g.

XX. UBER DIE SULFONAMIDBEHANDLUNG DER VIRUSINFEKTIONEN

von
WALTER KIKUTH

(Aus dem Chemotherapeutischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld.)

Mit der Einführung der Sulfonamide in die Therapie der bakteriellen Erkrankungen auf Grund der chemischen Arbeiten von MIETZSCH und KLARER und der tierexperimentellen Untersuchungen von DOMAGK (1932—1935) ist ein Arbeitsgebiet erschlossen worden, dessen Grenzen auch heute noch nicht fest umrissen sind. Von Jahr zu Jahr werden bei den bakteriellen Infektionen immer neue Indikationen einer spezifischen chemotherapeutischen Behandlung zugänglich gemacht, und die Zahl der abgeänderten und hinsichtlich ihrer Verträglichkeit, ihrer Wirkungsbreite und ihres Streuungskegels neuen Sulfonamidabkömmlinge ist in ständigem Steigen begriffen. Diese Fortschritte beschränken sich jedoch keineswegs auf bakterielle Infektionen. Die Skepsis, die auf dem Gebiet der Virusinfektionen hinsichtlich einer wirksamen Chemotherapie lange Zeit vorhanden war, ist dank der einwandfreien Erfolge mit den Sulfonamiden bei einzelnen Vertretern der Viren im Schwinden begriffen.

Allerdings haben manche mit großer Begeisterung aufgenommene experimentelle Befunde über die Wirksamkeit der Sulfonamide bei einer Reihe von Virusinfektionen der Nachprüfung nicht standhalten können. So berichteten ROSENTHAL, WOOLEY und BAUER über die Wirkung von Prontosil und anderen Sulfonamiden bei der Choriomeningitis der Mäuse. Experimentelle Influenzavirus-Infektionen sollten nach den Befunden von CLIMENKO, CROSSLEY und NORTHEY einer schützenden Wirkung des Natriumsalzes des Disulfanilamids und der 2,5-Bis-(sulfanilamido)benzolsulfosäure zugänglich sein. Nach unseren eigenen Erfahrungen sind alle diese Ergebnisse nicht reproduzierbar und bisher von anderer Seite nicht bestätigt worden. DOCHEZ und SLANETZ wollen bei der Hundestaupe Erfolge gesehen haben, LEVADITI und VAISMAN bei der Herpes-Infektion. Diese Ergebnisse haben sich jedoch ebenfalls als falsch erwiesen. Wahrscheinlich handelt es sich hier, wie auch in ähnlichen Fällen, um eine chemotherapeutische Beeinflussung der bei den Viren so häufig vorkommenden Mischinfektionen mit irgendwelchen pathogenen Bakterien, die den Krankheitsverlauf

in ungünstigem Sinne beeinflussen, welcher dann nach Ausschaltung der Begleiterreger im Vergleich zu dem der Kontrollen in abgeschwächter Form verläuft.

Die erste Virusinfektion, bei der in einwandfreier Weise experimentell und klinisch eine Wirkung der Sulfonamide nachgewiesen werden konnte, die auch allen Nachprüfungen standhielt, ist das Lymphogranuloma inguinale (L. i.).

Über die ersten erfolgreichen therapeutischen Ergebnisse bei mit den Erregern dieser Viruskrankheit intracerebral infizierten Mäusen berichteten unabhängig voneinander BÄR und LEVADITI. Ihre Befunde wurden von MAC CALLUM und FINDLAY bald danach bestätigt.

Prontosil album (Prontalbin), Rubiazol, Uliron, Sulfapyridin und andere Vertreter aus der Reihe der Sulfonamide erwiesen sich in diesem experimentellen Virustest als gut wirksam. Zwar gelingt es nicht bei allen infizierten Tieren, die Infektion zur Ausheilung zu bringen, jedoch ist es möglich, mit entsprechend hohen Dosen das Auftreten der Krankheitssymptome hinauszuzögern, den Krankheitsverlauf abzuschwächen und die Letalität im Vergleich zu den Kontrolltieren einwandfrei herabzusetzen.

Eine andere Viruskrankheit des Menschen, die sich therapeutisch ähnlich verhält, ist das Trachom. Leider gelang es bisher nicht, den Trachomerreger auf Tiere zu übertragen. Es lag daher nahe, als Modell für chemotherapeutische Versuche neben der L. i.-Encephalomeningitis der Mäuse auch andere verwandte, bei Tieren vorkommende Virusinfektionen heranzuziehen. Für diesen Zweck eignet sich ein bei Nagern latent gefundenes Virus, das nach intranasaler Instillation bei diesen Tieren eine zum Tode führende spezifische Bronchopneumonie hervorruft. Der Erreger dieser Krankheit ist von GÖNNERT gefunden und beschrieben worden, er zeigt eine weitgehende morphologische Ähnlichkeit und eine bemerkenswerte Übereinstimmung in der Entwicklung mit dem Virus des L. i. und des Trachoms und läßt sich in gleicher Weise chemotherapeutisch beeinflussen.

Mit Hilfe der Lymphogranulomainfektion der Mäuse und dieser Bronchopneumonie haben wir in den letzten Jahren eine große Anzahl sulfonamidhaltiger Körper geprüft, unter ihnen eine Azoverbindung, die wir mit B 1034 bezeichnet haben. Es handelt sich um die Azoverbindung aus 2-Acetylamino-8-naphthol-3,6-disulfosäure und diazotiertem Sulfapyridin. Diese Verbindung hat sich im Vergleich zum Prontosil, Prontalbin, Uliron und Sulfapyridin als überlegen gezeigt. Ihre stärkere Wirksamkeit tritt bei der Bronchopneumonie besonders bei peroraler Medikation in Erscheinung. Noch deutlicher zeigt sich diese Überlegenheit im L. i.-Test. Bei subkutaner Applikation ist das B 1034 in absoluten Zahlen ungefähr doppelt so wirksam wie das Uliron, bei peroraler sogar 4 mal wirksamer. Das gilt in besonderem Maße für die subcutane Behandlung

der Bronchopneumonie und die perorale des Lymphogranuloma inguinale. Es genügen also in vielen Fällen schon minimale tägliche Dosen von $1/100\ 000\text{ g} = 0,01\text{ mg}$ bei einer Gesamtdosis von $0,06\text{ mg}$ pro 20 g Maus, um die Tiere vor einer tödlichen Infektion zu bewahren. Trotz einer etwas größeren Giftigkeit dieser Verbindung läßt sich eine erstaunliche Wirkungsbreite ermitteln, wie sie bei chemotherapeutischen Versuchen mit solchen Sulfonamiden bisher unbekannt war.

Auf Grund dieser guten Ergebnisse haben wir auch das Sulfa-pyrimidin in den Kreis unserer Untersuchungen gezogen. Es konnte nun gezeigt werden, daß diese Verbindung ebenso wie das 4-Methylderivat eine geradezu überragende Wirkung bei beiden Indikationen aufwies, wie sie mit anderen Sulfonamiden nicht erreicht werden konnte.

LITERATURANGABE:

- BÄR, Zbl. Bakteriolog. Parasitenkunde Infektionskrankh. Abt. I, Orig., 129, 236 [1938]; Klin. Wschr. 1938, 588; Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. 97, 344 [1939].
- S. P. BEDSON u. J. O. W. BLAND, Brit. J. exp. Pathol. 13, 461 [1932].
- F. T. BILLINGS u. W. B. WOOD, Bull. Johns Hopkins Hosp. 69, 314 [1941].
- A. BOTTERI u. P. SOKOLIC, Schweiz. med. Wschr. 1941, 1215; Klin. Monatsbl. Augenheilk. 108, 469 [1942].
- H. A. BRADFORD u. J. H. SHAFFER, J. Amer. med. Assoc. 119, 316 [1942].
- E. BURNET, A. CUENOD u. R. NATAF, Bull. Soc. Pathol. exot. 33, 100 [1940].
- Council on Pharmacy & Chemistry, J. Amer. med. Assoc. 118, 730 [1942].
- D. R. CLIMENKO, M. L. CROSSLEY u. E. H. NORTHEY, J. Amer. med. Assoc. 110, 2099 [1938].
- J. H. R. DICK, Geneeskund. Tijdschr. Nederl.-Indie. 1938, 1614.
- J. H. DINGLE, L. THOMAS u. A. R. MORTON, J. Amer. med. Assoc. 116, 2666 [1941].
- A. R. DOCHEZ u. C. A. SLANETZ, C. A. Science 87, 142 [1938].
- W. H. FEINSTONE, R. D. WILLIAMS, R. T. WOLFF, E. HUNTINGTON u. M. L. CROSSLEY, Bull. Johns Hopkins Hosp. 67, 427 [1940].
- R. D. FINDLAY, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 32, 183 [1938].
- M. FINLAND, E. STRAUSS u. O. L. PETERSON, J. Amer. med. Assoc. 116, 2641 [1941].
- F. H. FLIPPIN, S. B. ROSE, J. SCHWARZ u. A. H. DOMM, Amer. J. med. Sci. 201, 585 [1941].
- N., J. GJURIC, Münch. med. Wschr. 1938, 336.
- GLOWATZKY, Klin. Monatsbl. Augenheilk. 108, 469 [1942].
- P. GROSS, F. B. COOPER u. M. H. HAGEN, zit. nach BRADFORD u. SHAFFER.
- R. GONNERT, Klin. Wschr. 1941, 76; Zbl. Bakteriolog., Parasitenkunde Infektionskrankh. Abt. I, Orig. 147, 161 [1941]; Med. u. Chem. 4, 478 [1942].
- V. HANKE, D. dtsh. Militärarzt 1941, 142.
- S. HELLERSTROM u. E. WASSEN, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 106, 802 [1931].
- K. HERZBERG u. L. A. KOBLMULLER, Klin. Wschr. 1937, 1173.
- A. HORWITZ, J. PERRONI, R. KRALJEVIC u. I. G. HUIDOBRO, J. Amer. med. Assoc. 119, 531 [1942].
- W. KIKUTH, Med. Welt 1943, 453 u. 483.
- H. F. KLINFELTER, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 46, 591 [1941].
- H. LAJBER, Klin. Monatsbl. Augenheilk. 108, 460 [1942].

- A. LEBER u. S. v. PROWAZEK, Arch. Ophthalm. 87, 534 [1941].
 J. C. LEEDHAM-GREEN, Brit. med. J. 1941, I, 586.
 C. LEVADITI, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 127, 958, 128, 138 u. 875, 129, 490 [1938].
 C. LEVADITI u. A. VAISMAN, Presse med. 43, 2097 [1935].
 C. LEVADITI, P. RAVAUT, P. LEPINE u. R. SCHOEN, C. R. Acad. Sci. [Paris] 192, 310 [1931].
 S. B. LIAN, Geneeskund. Tijdschr. Nederl.-Indie. 1938, 1058.
 K. LINDNER, Münch. med. Wschr. 1941, 543.
 F. LOE, J. Amer. med. Assoc. 111, 1371 [1938].
 LOHE, Therap. d. Gegenwart 1938, Nr. 12; Med. Klin. 1940, Nr. 5.
 P. H. LONG, J. Amer. med. Assoc. 116, 2399 [1941].
 P. H. LONG, E. H. BLISS u. E. OTT, Bull. Johns Hopkins Hosp. 69, 297 [1941].
 R. LORENZ, Klin. Monatsbl. Augenheilk. 108, 414 [1942].
 D. W. MACARTHEY, G. S. SMITH, R. W. LUXTON, W. A. RAMSAY u. I. GOLDMAN, Lancet 1942, I, 639.
 F. O. Mac CALLUM u. G. M. FINDLAY, Lancet 235, 136 [1938].
 W. N. MASCALT, Brit. med. J. 1942, 622.
 Y. MIYAGAWA, T. MITAMURA, H. YAOI, N. ISHII, H. NAKAJIMA, J. OKANISHI, S. WATANABE u. K. SATO, Jap. J. exp. Medicine 13, I, [1935].
 E. G. NAUCK u. B. MALAMOS, Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 41, 537 [1947].
 O. L. PETERSON, E. STRAUSS, F. H. TAYLOR u. M. FINLAND, Amer. J. med. Sci. 201, 357 [1941].
 N. PLUMMER u. H. K. ENSWORTH, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 45, 734 [1940].
 E. PURTSCHER, Klin. Monatsbl. Augenheilk. 108, 442 [1942].
 S. L. RAINES, J. Amer. med. Assoc. 119, 496 [1942].
 J. L. REINHOLD, H. F. FLIPPIN, L. SCHWARTZ u. A. H. DOMM, Amer. J. med. Sci. 106, 201 [1941].
 R. O. ROBLIN, J. H. WILLIAMS, S. WINNEK u. J. P. ENGLISH, J. Amer. chem. Soc. 62, 2002 [1940].
 W. ROHRSCHEIDER, Klin. Monatsbl. Augenheilk. 108, 430 [1942].
 S. M. ROSENTHAL, J. G. WOOLEY u. H. BAUER, Publ. Health Rep. 52, 1211 [1937].
 H. RUGE, D. dtsh. Militärarzt 1938, 167.
 J. F. SADUSK u. J. B. TREDWAY, Yale J. Biol. Med. 13, 539 [1941].
 W. SAKO, Ch. A. STEWART u. J. FLEET, J. Amer. Med. Assoc. 110, 327 [1942].
 R. SCHINDLER, Klin. Monatsbl. Augenheilk. 108, 420 [1942].
 K. H. SCHOLZKE u. G. MUSSGNUG, Dermatol. Wschr. 114, 241 [1942].
 H. Th. SCHREUSS u. H. K. SCHOLZKE, Dermatol. Wschr. 114, 225 [1942].
 R. SEEFELDER, Klin. Monatsbl. Augenheilk. 108, 466 [1942].
 M. P. SPEARMAN u. W. E. VANDEVERE, J. Amer. med. Assoc. 113, 1807 [1939].
 E. STRAUSS, F. C. LOWELL, F. H. TAYLOR u. M. FINLAND, Ann. Inst. Med. 14, 1360 [1941].
 G. S. THOMPSON, V. G. HERELL u. A. E. BROWN, zit. nach BRADFORD u. SHAFFER.
 Ph. THYGESON, Amer. J. Ophthalm. 17, 1019 [1934].
 G. L. TREVETT, R. A. NELSON u. P. H. LONG, Bull. Johns Hopkins Hosp., 69, 303 [1941].
 W. VOLAVSEK u. H. DIEFENTHALER, Dermatol. Wschr. 115, 1037 [1942].

XXI. DAS 2,2,2-TRICHLOR-1,1-DI-(4'-NITRO-PHENYL)-ÄTHAN ALS CHEMOTHERAPEUTICUM
BEI FLECKFIEBER

von
WALTER LORENZ

(Aus dem Laboratorium für Pflanzenschutz der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld)

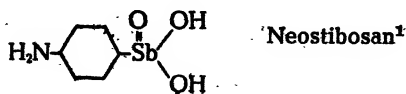
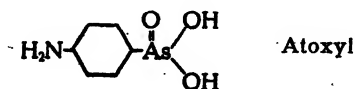
A. Allgemeines

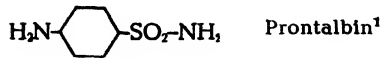
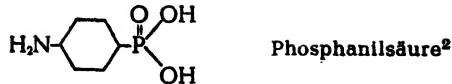
Beabsichtigt war die Darstellung des noch unbekanntes 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(4'-aminophenyl)-äthans. Versuche, diese Verbindung durch Reduktion des 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(4'-nitrophenyl)-äthans zu erhalten, verliefen zunächst ergebnislos.

Wider Erwarten zeigte das 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(4'-nitrophenyl)-äthan in der chemotherapeutischen Prüfung an der mit Fleckfieber infizierten Maus eine deutliche Wirkung. Es wurde daraufhin eine Reihe weiterer unsymmetrischer 4,4'-Dinitro-diphenyl-äthane dargestellt und chemotherapeutischer Prüfung unterzogen. Keine dieser Verbindungen war aber gegen Rickettsien wirksam.

B. Theoretischer Teil

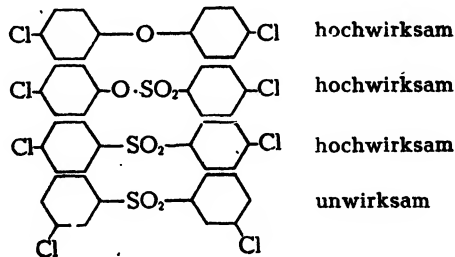
Unter den chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen befindet sich eine Reihe aromatischer Aminosäuren oder deren Derivate mit einer primären aromatischen Aminogruppe im Molekül. Es ist für die Wirksamkeit dieser Aminosäuren von ausschlaggebender Bedeutung, daß diese Aminogruppe meist in *p*-Stellung zu einem spezifischeren Substituenten stehen muß. Für die gesamte Sulfonamid-Therapie ist z. B. die *p*-Stellung der Aminogruppe zur Sulfonamid-Gruppe die Bedingung der Wirkung. Darüber hinaus lassen sich noch andere Beispiele anführen:



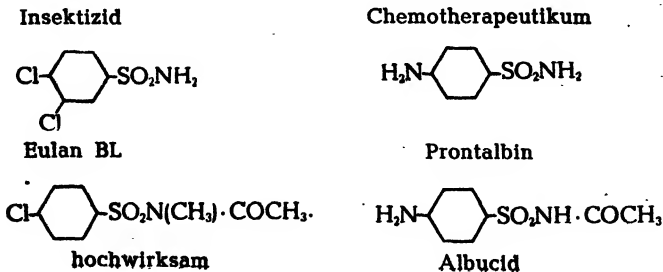


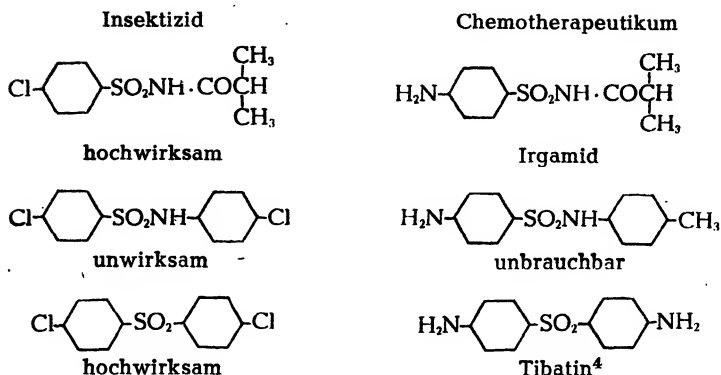
Diese rein empirisch gefundenen Erkenntnisse haben eine Parallele in der Chemie der Schädlingsbekämpfungsmittel.

Insektizide der aromatischen Reihe enthalten vielfach Chloratome, die gleichfalls meist in *p*-Stellung zu einem weiteren Substituenten oder einer Atom-Gruppe stehen müssen um ein Optimum an Wirkung zu besitzen. Ihre Stellungsisomeren sind dagegen unwirksam. In der Reihe der 4,4'-halogenierten zweikernigen Benzolderivate, deren Phenylgruppen insbesondere durch ein Brückenglied wie -O-, -O.CH₂-, -O.SO₂-, -SO₂-, -SO-, -S-, -CH(CCl₃)- miteinander verbunden sind, finden wir hochwirksame Fraß- und Kontakt-Insektizide³.



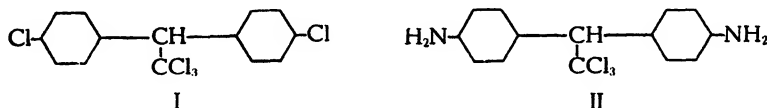
Es ist nun höchst auffallend, daß die *p*-amino-substituierten Chemotherapeutica und die *p*-chlor-substituierten Insektizide der aromatischen Reihe in irgendeiner Beziehung zu einander stehen. Tauscht man in einem hochwirksamen *p*-chlor-substituierten Insektizid das Chloratom gegen die primäre Aminogruppe aus, büßt es zwar seine insektizide Wirkung völlig ein, aber unter Umständen resultiert eine Verbindung die ausgezeichnete chemotherapeutische Eigenschaften besitzt. Die folgende Gegenüberstellung soll dies veranschaulichen:





Was diese Parallelität zu bedeuten hat, und ob sie auf Verbindungen, die die Sulfongruppe enthalten, beschränkt bleibt, wissen wir vorerst noch nicht. Daß aber irgendwelche Zusammenhänge bestehen, ahnen wir. In erster Linie denkt man an eine gemeinsame biologische Basis wie Fermenthemmung³ oder Enzymblockierung.

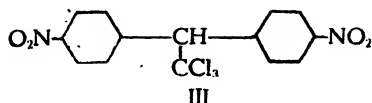
Die Anregung zu vorliegender Arbeit gab ursprünglich die Frage, ob das dem „DDT“ oder „Gesarol“ (I) entsprechende 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(4'-aminophenyl)-äthan (II) chemotherapeutische Eigenschaften besitzt.



In Analogie zum Eulan/Prontalbin und den anderen Beispielen war dies keineswegs ausgeschlossen.

Unsymmetrische Dinitrodiphenyläthane

Die Synthese des 2,2,2-Tri-chlor-1,1-di-(4'-aminophenyl)-äthans (II) sollte durch Reduktion des gleichfalls noch unbekanntem 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(4'-nitrophenyl)-äthans (III) erfolgen.

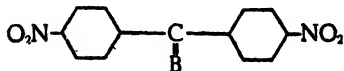
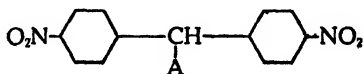


Diese Verbindung mußte aber nach meinen Erfahrungen durch Nitrierung des bekannten 2,2,2-Trichlor-1,1-diphenyl-äthans⁵ zugänglich sein⁶,

Der Versuch bestätigte dies und ich habe das 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(4'-nitrophenyl)-äthan (III) durch vorsichtige Nitrierung mit rauchender Salpetersäure erhalten können⁸. Daß die 4-Nitroverbindung vorliegt, habe ich durch Abbau dieses Körpers mit acetonischer Kaliumpermanganat-Lösung sichergestellt. Ich erhielt dabei 4-Nitrobenzoesäure neben 4,4'-Dinitro-benzophenon. Dies steht in Übereinstimmung zu den Versuchen von LANGE und ZUFALL⁷, die bei der Nitrierung des 2,2-Dichlor-1,1-diphenyl-äthylens entweder in schlechter Ausbeute 2,2-Dichlor-1,1-di-(4'-nitrophenyl)-äthylen (VII) oder 4,4'-Dinitro-benzophenon vom Fp. 188-189⁹ erhielten.

Überraschender Weise zeigte das 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(4'-nitrophenyl)-äthan (III) einen recht guten chemotherapeutischen Effekt. Nach den Versuchsbedingungen, wie sie von W. KIKUTH und I. SCHILLING⁹ bei der Prüfung des Methylenblau an der mit *Rickettsia mooseri* infizierten Maus durchgeführt wurden, erfolgte auch die Untersuchung dieser Nitroverbindung (M. BOCK und W. KIKUTH). Das Präparat wurde sowohl in Suspension als auch in ölgiger Lösung subkutan und per os verabreicht. 1/50 g pro 20 g Maus wurde bei einmaliger Gabe vertragen und 1/200 g hatte noch eine Wirkung, d. h. bei dieser Dosierung blieben die behandelten Tiere gegenüber den Kontrollen (Stichtag der 10. Tag nach Infektion) in größerer Anzahl am Leben. Im Vergleich zu Methylenblau zeichnete sich diese Substanz durch geringere Giftigkeit aus, indem die Dosen, die noch eine Wirkung erkennen ließen, keinerlei Schädigung aufwiesen. W. MEISER¹⁰ hat früher alkoxylierte 2,2,2-Trichlor-1,1-diphenyl-(dinaphthyl)-äthane und ähnliche Verbindungen hergestellt, die bei der Prüfung an der mit Fleckfieber infizierten weißen Maus Andeutungen von Wirkung erkennen ließen.

Die therapeutischen Prüfungsergebnisse des 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(4'-nitrophenyl)-äthans (III) veranlaßten die Darstellung einer Reihe ähnlicher Verbindungen. Es wurden dargestellt:



A bedeutet:

- | | |
|-----------------------|----------------------------|
| III -CCl ₃ | Fp. 164 ⁰ C |
| IV -CHCl ₂ | Fp. 178-179 ⁰ C |
| V -CH ₂ Cl | Fp. 142-143 ⁰ C |
| VI -CBr ₃ | Fp. 129-130 ⁰ C |

B bedeutet:

- | | |
|------------------------|----------------------------|
| VII = CCl ₂ | Fp. 172 ⁰ C |
| VIII = CHCl | Fp. 146-147 ⁰ C |

Versuche, wenigstens ein Stellungsisomeres des 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(4'-nitrophenyl)-äthans (III) zum Vergleich darzustellen, waren erfolglos. Die Kondensation von Nitrobenzol und Chloral mit Oleum nach der Patentschrift DRP. 741661 gelang nicht. Vermutlich hätte diese Umsetzung nach den Substitutionsregeln zum 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(3'-nitrophenyl)-äthan geführt. Solche isomere Verbindungen,

die aber in 4'-Stellung noch weitere Substituenten, wie Chlor-¹¹ oder Oxy-Gruppen¹² haben, sind in der Literatur bekannt. Sie zeigten in keinem Falle einen therapeutischen Effekt bei Fleckfieber.

Zusammenfassung: Durch Nitrierung mit rauchender Salpetersäure erhält man aus 2,2,2-Trichlor-1,1-diphenyl-äthan 2,2,2-Trichlor-1,1-di-(4'-nitrophenyl)-äthan. Auf gleiche Weise sind chemisch ähnliche Verbindungen zugänglich. Eine Reihe an der zentralen Methin-Gruppe veränderter unsymmetrischer 4,4'-Dinitro-diphenyl-äthane wird beschrieben. Theoretische Überlegungen und experimentelle Versuchsergebnisse werden mitgeteilt.

LITERATURANGABE:

¹ Unter „Neostibosan“ (BAYER) ist das *p*-aminophenylstibinsäure Diäthylamin, unter „Prontalbin“ (BAYER) das *p*-Aminophenylsulfonamid in die Therapie eingeführt.

² BAUER. J. Amer. chem. Soc. 63, 2137 [1941]. KUHN, MÖLLER, WENDT u. BEINFERT. Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 711 [1942].

³ LAUGER u. Mitarb., Helv. chim. Acta 27, 892 [1944].

⁴ „Tibatin“ ist das Digalaktosid des 4,4'-Diaminodiphenylsulfon (BAYER).

⁵ BAYER, Ber. dtsh. chem. Ges. 5, 1098 [1872].

⁶ Nach den üblichen Substitutionsregeln dirigieren die Substituenten -CHCl₂ und -CCl₃ die eintretende Nitrogruppe nach *m*-Stellung.

⁷ LANGE u. ZUFALL, Liebigs Ann. Chem. 271, 1 [1889]; Inaug.-Diss. K. LANGE, Göttingen 1890; DRP. 58360 (Frdl. 3, 78).

⁸ Patentanmeldung vom 15. 12. 1944.

⁹ Zbl. Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankh. Abt. I, Orig. 151, 293 [1941].

¹⁰ Bayer-Forschungsstätten, Wuppertal-Elberfeld.

¹¹ ZEIDLER. Ber. dtsh. chem. Ges. 7, 1181 [1874].

¹² ELBS u. HORMANN, J. prakt. Chem. (2) 39, 500 [1889]. ELBS, J. prakt. Chem. (2) 47, 44-79 [1893].

XXII. UBER BASISCH SUBSTITUIERTE XANTHON-
UND THIOXANTHONABKOMMLINGE
MIRACIL, EIN NEUES CHEMOTHERAPEUTICUM¹

von
HANS MAUSS

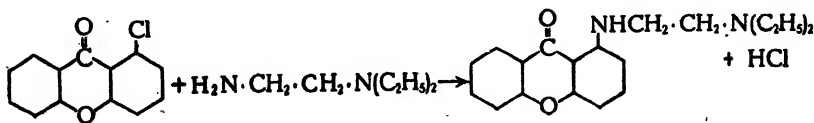
(Aus dem Wiss.-Chem. Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld.)

Untersuchungen auf dem Akridingebiet, die zum Atebrin geführt haben², weckten den Plan, die gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen dieses Gebietes auf das ähnlich gebaute Ringsystem des Xanthon zu übertragen, in der Hoffnung, zu neuen, chemotherapeutisch verwendbaren Verbindungen zu gelangen.



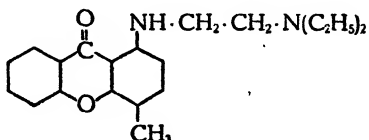
Die Art des Löslichmachens heterocyclischer Kerne durch Salz- bildung ihrer basisch alkylierten Derivate, wie sie beim Plasmochin am Chinolinkern und beim Atebrin am Akridinkern durchgeführt worden war, ließ, auf das Xanthon übertragen, interessante Prä- parate erwarten. Die im Folgenden beschriebenen Verbindungen³ sind Gegenstand der beiden deutschen Patentanmeldungen I 66807 IVc/12 q vom 2. 4. 1940 und I 76634 IVc/12 q vom 13. 1. 1944.

Zunächst wurden basisch substituierte Äther und Carbonsäure- amide des Xanthon dargestellt, die aber bei der chemotherapeuti- schen Prüfung keine Wirksamkeit zeigten. Dagegen lieferte der Ersatz eines der CO-Gruppe benachbarten und dadurch beweglich gemachten Chloratoms oder, wie sich bei den weiteren Arbeiten herausstellte, schlechthin der Ersatz eines austauschfähigen Substi- tuenten der 1-Stellung des Xanthon gegen basische Reste Verbin- dungen, die bei ihrer chemotherapeutischen Untersuchung Anhalts- punkte für Wirksamkeit im Tierversuch bei den Erregern einer tropi- schen Wurmkrankheit, der Bilharziose (Schistosomiasis), aufwies- sen. Diese Reaktion, die sich formelmäßig wie folgt ausdrücken läßt,



ist der bekannten Umsetzung der Mesochlorakridine mit Diaminen, die in eleganter Weise die in 9-Stellung basisch substituierten Akridinabkömmlinge aufzubauen gestattet und dabei zur Synthese des Atebrins geführt hat, sehr ähnlich.

Zeichnet sich das in obiger Formelreihe charakterisierte, unsubstituierte Xanthonpräparat noch durch Unwirksamkeit gegen die Schistosomen aus, so konnte bald festgestellt werden, daß für die Wirksamkeit eine Methylgruppe in *p*-Stellung zum basischen Rest unerläßlich ist und



(Miracil A)

daß ihr Ersatz beispielsweise durch eine Äthylgruppe oder eine Methoxygruppe oder auch durch ein Chloratom wieder zu unwirksamen Substanzen führt. Diese Erfahrungen stehen im Gegensatz zu denen in der Atebrinreihe, wo bekanntlich ein Chloratom oder eine Methylgruppe sich gegenseitig vertreten können und zu gut wirksamen Verbindungen führen. Eine größere Beschränkung zeigte sich auch bei Verwendung der verschiedenen Diamine; allgemein war ein Wirksamkeitsabfall festzustellen, wenn die Kohlenstoffkette zwei Kohlenstoffatome überschritt, im Gegensatz zur Atebrinreihe, wo das Maximum der Wirkung bei der 4-Kohlenstoffkette (normale Kette gezählt) gefunden wurde.

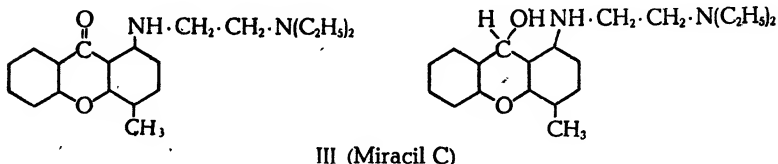
Auf dieser Basis — Methylgruppe in *para*-Stellung zum basischen Rest und kurze basische Kette — wurde die weitere Arbeit aufgebaut. Sie erstreckte sich zunächst darauf, durch geeignete Substitution Wirkungssteigerung zu erzielen. Das gelang durch die Substitution im bisher unsubstituierten Benzolkern durch eine Methyl- oder Methoxygruppe oder durch ein Chloratom. Die 6-Stellung im Xanthonkern verdient vor der 7-Stellung den Vorzug auf Grund der chemotherapeutischen Befunde. Als bestes Präparat dieser Untersuchungsreihe erwies sich im Mäusetest das 1-Diäthylamino-äthylamino-4-methyl-6-chlorxanthon:



(Miracil B)

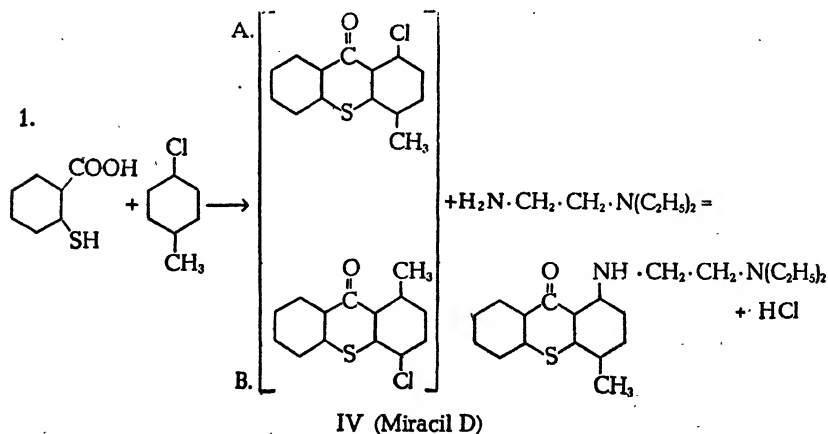
Aber außer der Stammverbindung I (siehe obige Formel) erwiesen sich alle neuen Verbindungen dieser Reihe im Affenversuch, bei der Bilharziose als unwirksam. Eine Erklärung dafür ist möglicherweise in der schlechten Resorption der Präparate zu suchen.

Die weiteren Versuche, zu wirksamen und möglichst besser resorbierbaren Substanzen zu gelangen, führten durch Reduktion des 1-Diäthylaminoäthylamino-4-methylxanthon zum entsprechenden Xanthidrol nach der Methode von MEYER und SAUL⁴, einer Verbindung III, die im Mäuseversuch und im Affenversuch besser wirksam war als der Ausgangskörper:



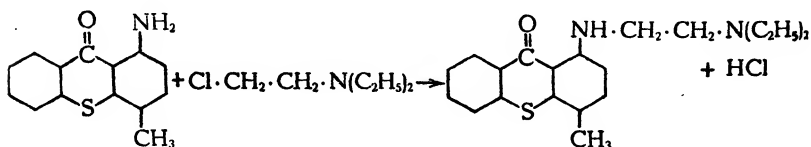
Auch auf dem Weg über die quartären, basischen Xanthere suchte man, wenn auch vergeblich, dem Ziele näher zu kommen. Die quartären Verbindungen erwiesen sich im Tierversuch als unwirksam.

Dagegen zeitigte die Darstellung analoger Verbindungen in der Thioxanthonreihe insofern einen Erfolg, als im 1-Diäthylaminoäthylamino-4-methylthioxanthon das bisher auch im Affenversuch bestwirksame Präparat synthetisiert werden konnte und zwar auf folgendem Wege:



Die neue Verbindung erhielt den Laboratoriumsnamen Miracil D. Das Miracil D ist das salzsaure Salz des 1-Diäthylaminoäthylamino-4-methylthioxanthon. Aus Alkohol wird es als gelbes Kristallpulver erhalten, das in Wasser mit orangegelber Farbe und neutraler Reaktion löslich ist. Es schmilzt bei 195—196°. Die Base ist gleichfalls gelb gefärbt und in verdünnten anorganischen und organischen Säuren sowie in den gebräuchlichsten organischen Lösemitteln löslich. Aus Alkohol umkristallisiert schmilzt sie bei 64—65°.

Die diesem Produkt zugrunde liegende Stammsubstanz, das 1-Chlor-4-methylthioxanthon, wurde nach einer Vorschrift von ULLMANN und v. GLENCK⁵ auf Grund der von DAVIS und SMILES⁶ angegebenen Darstellungsmethode für Thioxanthone aufgebaut. Thiosalizylsäure wurde mit *p*-Chlortoluol in konzentrierter Schwefelsäure kondensiert, wobei zwei Isomere, die kaum zu trennen sind, erhalten wurden. Nur die Verbindung A ist durch das der Carbonylgruppe benachbarte Chloratom befähigt, dieses Atom gegen Diäthylaminoäthylamin auszutauschen, während das isomere 1-Methyl-4-chlorthioxanthon B nach dieser Reaktion unverändert wiedergewonnen wird. Das aus dem Reaktionsgut isolierte basische Produkt besitzt seiner Analyse nach die in der obigen Formelreihe angegebene Konstitution IV. Diese Formel konnte durch die Synthese der gleichen Verbindung aus 1-Amino-4-methyl-thioxanthon durch Alkylieren mit Diäthyl-aminoäthylchlorid bestätigt werden.

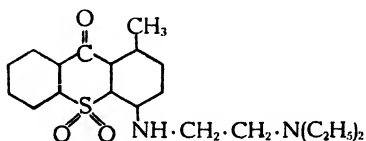
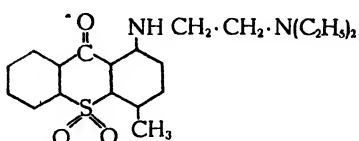


In ähnlicher Weise, wie schon für die Xanthonreihe beschrieben, wurden nun auch in der Thioxanthonreihe homologe und analoge Verbindungen dargestellt und chemotherapeutisch untersucht. Durch Variation des basischen Restes der 1-Stellung wurde eine Reihe von Verbindungen synthetisiert, die jedoch, mit Ausnahme der homologen Verbindung mit dem Diäthylamino-*n*-propylamino-Rest, keine Wirkung bei der Bilharziose zeigte.

Die Art der Synthese der Thioxanthonstammprodukte (vgl. Formelreihe 1) durch Kondensation von Thiosalizylsäure mit geeignet substituierten Benzolabkömmlingen in konzentrierter Schwefelsäure beschränkt naturgemäß die Zahl der möglichen Verbindungen. Immerhin konnte festgestellt werden, daß Thioxanthone, die außer dem basischen Rest in der 1-Stellung und der dazu para-ständigen Methylgruppe eine weitere Methylgruppe im gleichen Benzolring tragen oder durch ein Chloratom im zweiten Benzolring substituiert sind, ihre Wirksamkeit bei der Bilharziose behalten, wogegen der Ersatz des para-ständigen Methyls durch die Methoxygruppe oder durch ein Chloratom zu unwirksamen Produkten führte.

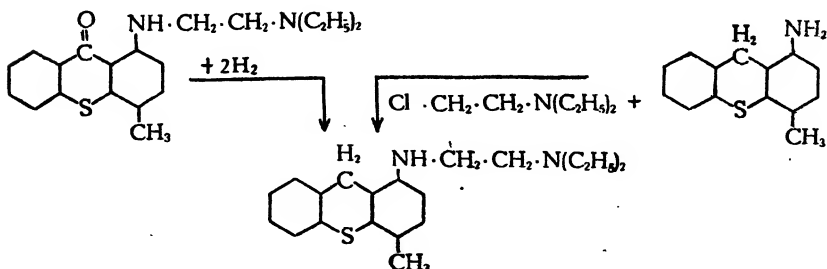
Durch Oxydation des in der Formelreihe 1 aufgezeichneten Isomergemisches in Eisessig mit Wasserstoffsperoxyd konnte das Gemisch der zugehörigen Sulfone dargestellt werden. Beide Sulfone lieferten, mit Diäthylaminoäthylamin umgesetzt, basische Verbindungen, die auf Grund der verschiedenen Löslichkeit ihrer salzsauren Salze getrennt werden konnten (vgl. ULLMANN und

v. GLENCK⁷. Das Sulfon des 1-Methyl-4-diäthylamino-äthylamino-thioxanths konnte in seiner Konstitution dadurch festgelegt werden, daß es gelang, aus dem isomerehfreien 1-Methyl-4-chlorthioxanthon, das als nicht umsetzungsfähiger Rückstand (vgl. Formelreihe 1) erhalten wird, über das Sulfon durch Umsetzen mit Diäthylaminoäthylamin das gleiche Produkt zu synthetisieren.



Die basisch substituierten Sulfone zeigten keine Wirksamkeit bei der Bilharziose.

Durch Reduktion wurde endlich das 1-Diäthylaminoäthylamino-4-methylthioxanthen nach der klassischen Methode der Xanthendarstellung⁸ mittels Natrium in siedendem Alkohol aus dem entsprechenden Thioxanthon gewonnen. Die gleiche Verbindung konnte auch durch Alkylieren des 1-Amino-4-methylthioxanths mit Diäthylaminoäthylchlorid erhalten werden:



Diese neue Verbindung der Thioxanthenreihe zeigte, wie auch die entsprechende der Xanthenreihe, bei der chemotherapeutischen Prüfung Wirksamkeit bei der Bilharziose im Tierversuch.

Aus der Reihe der hier beschriebenen Xanthonderivate wurde das Miracil D für eine klinische Prüfung ausgewählt, die aber durch die Ungunst der Zeit bisher leider nicht durchgeführt werden konnte.

Zusammenfassung: In der Reihe basisch substituierter Xanthere bzw. Thioxanthere wurden Chemotherapeutica gefunden, die sich im Tierversuch als wirksam gegen Bilharziose erwiesen.

LITERATURANGABE:

- ¹ Vorläufige Mitteilung: Naturwiss. 1946, 253.
- ² Klin. Wschr. 1933, 1276; Angew. Chem. 1934, 633.
- ³ Die tierexperimentelle Untersuchung dieser Verbindungen wurde im Chemotherap. Labor. der Bayer-Forschungsstätten Elberfeld von W. KIKUTH u. R. GÖNNERT durchgeführt. Über die Ergebnisse wird in einer im Druck befindlichen Arbeit berichtet.
- ⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1276 [1893].
- ⁵ Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 2491 [1916].
- ⁶ J. chem. Soc. [London] 97, 1290 [1910].
- ⁷ Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 2510 [1916].
- ⁸ Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 1325 [1908].

XXIII. MIRACIL, EIN NEUES CHEMOTHERAPEUTICUM GEGEN DIE DARMBILHARZIOSE

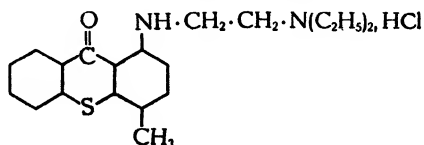
von

WALTER KIKUTH, RUDOLF GÖNNERT und HANS MAUSS

(Aus dem Wiss.-Chem. Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten
Wuppertal-Elberfeld.)

Für die Behandlung der Darmbilharziose, einer in manchen tropischen Ländern weit verbreiteten, durch blutparasitische Trematoden der Gattung *Schistosoma mansoni* erzeugten Krankheit, stehen Antimonpräparate (Brechweinstein und Fuadin) und Emetin zur Verfügung. Da diese Präparate nur parenteral verabreicht werden können, die Behandlung sich über mindestens drei Wochen erstreckt, die Nebenwirkungen des Brechweinsteins und Emetins oft sehr unangenehm sind und auch die Wirksamkeit nicht immer befriedigt, wurde im Chemotherapeutischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten-Elberfeld ein Modellversuch aufgebaut (KIKUTH), der die laufende Prüfung chemischer Präparate auf ihre Wirksamkeit gegenüber der experimentellen *S. mansoni*-Infektion der weißen Maus gestattete. Das Ziel der seit 1936 durchgeführten Untersuchungen war die Auffindung eines neuen, peroral zu verabreichenden Chemotherapeuticums, das für Massenbehandlung geeignet ist.

Im Wiss.-Chemischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten-Elberfeld sind bereits eine große Anzahl basisch alkylierter, heterocyclischer Amine hergestellt worden, die interessante chemotherapeutische Wirkungen zeigten. Im gleichen Laboratorium wurde 1938 auch ein basisch alkyliertes Aminoxanthon synthetisiert (MAUSS), das im Bilharziosetest als wirksam gefunden wurde (KIKUTH und GÖNNERT). Es erhielt den Namen Miracil A = Ms. 577. Die intensive chemische Weiterarbeit und biologische Prüfung bei der experimentellen *S. mansoni*-Infektion der weißen Maus und des Affen kam mit der Auffindung des Miracil D = Ms. 752 zu einem vorläufigen Abschluß. Bei dem Miracil D handelt es sich um 1-Diäthylaminoäthylamino-4-methylthioxanthon-hydrochlorid der Formel



Die Base, die in den gebräuchlichsten organischen Lösemitteln löslich ist, stellt, aus Alkohol umkristallisiert, gelbe Kristalle vom

Schmelzpunkt 64—65° C dar; ihr gelbes, salzsaures Salz schmilzt bei 195—196° C. Die Synthese der Miracil-Derivate basiert auf der Tatsache, daß im Xanthon- bzw. Thioxanthonringsystem ein in o-Stellung zur CO-Gruppe befindliches Halogenatom gegen Amine austauschbar ist. Die Herstellung des Miracil D wurde deshalb durch Umsetzung von 1-Chlor-4-methyl-thioxanthon mit *as*-Diäthyl-äthylendiamin bewirkt.

Bei der *S. mansoni*-Infektion der weißen Maus weist Miracil D einen chemotherapeutischen Index von 1 : 4 auf und ist bei diesem Test manchen nahe verwandten Verbindungen, die einen Index bis zu 1 : 30 haben können, unterlegen. Die Wirksamkeit bei der experimentellen Affenbilharziose ist aber der aller geprüften Xanthone und Thioxanthone so weit überlegen, daß dieses Präparat als das wirksamste angesprochen werden muß. Die Grenze der oralen Giftigkeit beim Affen war nicht zu bestimmen, da das Präparat bei Verabreichung von hohen Dosen (800 mg/kg u. 400 mg/kg) erbrochen wurde. Niedrigere Dosen wurden glatt vertragen. Mit einer einmaligen peroralen Dosis des Miracil D von 20 mg/kg oder mit zweimal 10 mg/kg in dreitägigem Abstand konnten die erkrankten Tiere mit Sicherheit geheilt werden. Die Vorzüge von Miracil D gegenüber Antimonpräparaten und Emetin im Tierversuch sind:

1. Möglichkeit der oralen Behandlung gegenüber der notwendigen parenteralen Verabreichung der Handelspräparate,
2. Heilungserfolg bei 1- oder 2 maliger Verabreichung kleinster Dosen, infolgedessen sehr kurz dauernde Behandlung.

Damit ist im Tierversuch bei der experimentellen *S. mansoni*-Infektion das gesteckte Ziel der Auffindung eines oral zu verabreichenden Chemotherapeuticums erreicht. Ob sich die gute Wirksamkeit des Miracil D auch auf die menschliche Darmbilharziosis erstreckt und ob es für Massenbehandlung tatsächlich geeignet ist, muß die von uns nicht durchführbare *klinische Untersuchung* ergeben.

AUTOREN - REGISTER

- Adams, R. 185, 199, 206, 228, 230, 236f., 252f.
 Adler, 248, 254
 Africa, C. M. 152
 Alföldy, J. 248, 254
 Allweiß, P. 226, 253
 Alwens, H. 184, 199
 Andersag, H. 1, 5, 11, 44, 49, 51, 66
 Anderson, 220f., 223f., 252f.
 Anderson, H. H. 183, 200, 241, 253
 Anderson, R. J. 238f., 253
 Anselmino, 163
 Arnold, H. 117, 125, 183, 185, 192, 199, 201, 225, 229, 237, 239ff., 244f., 253f.
 Auhagen, E. 130
 Awe, W. 85
 Ayukawa, B. 243f., 254
 Badger, 198f.
 Bär, F. 274f.
 Baker, L. A. 263
 Baranger, P. 233, 253
 Basset, 187
 Bauer, H. 114, 273, 276, 281
 Bayer, A. v. 281
 Bedson, S. P. 275
 Behnisch, R. 116, 124, 127, 141, 156, 163f.
 Behring, 155
 Beilstein, 17f.
 Beinert, H. 130, 263, 281
 Benary, 124
 Benda, 18, 31
 Bergmann, E. 193, 199
 Bernhard, K. 163, 231, 235, 253
 Bernheim, F. 195, 200, 241, 254
 Best, C. A. 152
 Bieler, R. 101, 114
 Billings, F. T. 275
 Binz, 118
 Birch, 253
 Birkhaug, 224
 Birkoter, 117, 165
 Bland, J. O. W. 275
 Blanke, 116
 Bliß, C. J. 212, 252
 Bliß, E. H. 276
 Bloch, H. 194, 199, 221ff., 238, 253
 Bock, M. 280
 Bockmühl, M. 191
 Botteri, A. 275
 Bradford, H. A. 275f.
 Brandenburger, 118
 Breitner, St. 5, 9, 11
 Brenner, M. 219, 252
 Brown, A. E. 276
 Browning, 70
 Büchler, 243
 Bürgers, 199
 Burger, A. 193, 199
 Burnet, E. 275
 Burschkies, K. 186, 191, 199, 228f., 234ff., 253
 Buu-Hoi, Ng. Ph. 186f., 199, 222f., 228f., 232, 235f., 242, 246, 253
 Cagniant, P. 187, 199, 222f., 228f., 232, 235f., 242, 246, 253
 Camps, R. 10
 Casparis, 129
 Cattaneo, 220
 Cavalli, 214
 Chopra, R. N. 105, 152
 Climenko, D. R. 224, 273, 275
 Clowes, C. H. A. 263
 Coggeshall, L. T. 152
 Coleman, G. H. 252f.
 Cooper, F. B. 275
 Coplans, 116
 Coulston, F. 43f., 49, 152
 Counts, E. 152
 Courmont, W. 246, 254
 Crossley, M. L. 116, 225, 273, 275
 Cuenod, A. 275
 Curd, F. H. 40, 49
 Currie, 152
 Cürschmann, 249
 Dann, O. 261ff.
 Das Gupta, B. M. 152
 Davey, 49
 Davis, 286
 Deichsel, 124
 Derkac, V. 103, 114
 Desbordes, J. 223, 253
 Diaz de Leon, 141, 152
 Dick, J. H. R. 275
 Diedrich, 121
 Diefenthaler, H. 276
 Dingle, J. H. 275
 Dittmar, C. 188, 200
 Dobell, 86
 Dochez, A. R. 120, 273, 275
 Döhmen, H. 219, 252
 Dohrn, 121
 Domagk, G. 28, 57, 97, 111ff., 115, 117ff., 121, 123, 125, 127, 129, 130, 132, 135f., 138f., 141, 153, 182, 192, 199f., 224f., 253, 255f., 260, 273
 Domm, A. H. 275f.
 Doub, L. 201
 Drozdov, 30f.
 Duerschner, 224
 Durand, P. 152
 Dy, F. J. 152
 Dyke, H. B. van 152
 Eberlin, E. 98, 113
 Eckhardt, 2
 Ehrlich, 155
 Eisleb, 26, 31
 Eistert, B. 83
 Elbs, 281
 Eliche, J. 152
 Emerson, G. A. 183, 200, 239, 241
 Emmart, E. W. 200
 English, J. P. 123, 276
 Ensworth, H. K. 276
 Erlenmeyer, H. 194, 199
 Evans, 122
 Faget, C. H. 152
 Farinand, E. 152

- Faure, 221, 241
 Feinstone, W. H. 275
 Feldmann, W. H. 192,
 200, 204, 210, 224, 245,
 252
 Felke, 120
 Fethke, 223, 253
 Fildes, 193
 Findlay, G. M. 276
 Findlay, R. D. 274f.
 Finland, M. 263, 275f.
 Fischer, 120
 Fischer, O. 16
 Fitch, W. K. 53, 55
 Flandin, C. 187, 233, 253
 Fleet, J. 276
 Fleischmann, R. 203, 246f.,
 252, 254
 Flippin, F. H. 275f.
 Fodor, 102, 114
 Fordos, 203, 252
 Forkner, 224
 Fourneau, E. 10, 126
 Franke, W. 185, 200,
 227, 253
 Fußgänger, R. 80, 199

 Gaede, O. 199f.
 Gärtner, 132
 Gardère, H. 246, 254
 Gehr, E. 199f.
 Gélis, A. 203, 252
 Gerlach, W. 248, 254
 Giovannola, 44, 49
 Gjuric, N. J. 275
 Glenck, v. 286
 Gleu, K. 272
 Glowatzky, 275
 Gönnert, R. 105, 114,
 274f., 288f.
 Götz, 118
 Goldmann, I. 276
 Goldstein, 43, 49
 Goodall, 30f.
 Goodwin, 141, 152
 Gough, 418
 Green, 34, 116
 Greer, C. M. 252f.
 Grigorowski, 31
 Groß, P. 275
 Grütz, 120

 Hacker, G. 248, 254
 Hackmann, 129
 Haddow, 158
 Hagen, M. H. 275

 Hailer, 207
 Hall, W. E. B. 152
 Hamburger, F. 220, 252
 Hamon, V. 263
 Handloser, S. 102, 114
 Hanke, V. 275
 Hantschmann, 102, 114
 Haring, 114
 Haskeberg, L. 199
 Hatieganu, J. 102, 114
 Hauer, 16
 Hayter, R. T. M. 152
 Hecht, 16, 31, 100, 123,
 129, 150, 261
 Heffter, A. 200
 Hegler, 130, 132, 182,
 200, 224f., 253,
 Heilmeyer, 163
 Heinrichs, 122
 Heise, 224
 Hellérström, S. 275
 Helmert, E. 117, 201,
 205, 253
 Hempel, G. 188f., 201
 Henecka, H. 57, 74f., 81
 Herell, V. G. 276
 Herzberg, K. 275
 Hesse, E. 196, 200, 204,
 251, 254
 Heubner, W. 200
 Hill, R. A. 141, 152
 Hinshaw, H. C. 192, 200f.,
 210, 224, 245, 252
 Hippchen, H. 201, 229,
 244, 254
 Hönighaus, L. 114
 Hörlein, H. 74, 98, 113
 Hörmann, 281
 Hoffmann—La Roche, 4
 Holler, G. 102f., 114
 Holley, 224
 Horwitz, A. 275
 Huff, 43f., 49
 Huidobro, I. G. 275
 Hultquist, 116, 225
 Huntenberg, W. 10
 Huntington, E. 275

 Iijima, S. 185, 226f., 237,
 253
 Ishii, N. 276
 Ivanovics, G. 254

 James, S. P. 43, 48f.
 Jensch, H. 75, 194, 196, 200
 Jensen, 128f.

 Jermsta, J. 263
 Jötten, 184, 97, 200
 Julianelle, L. A. 103, 114
 Jung, H. 5, 9, 11

 Kaether, 247, 254
 Kalkoff, 182
 Kallos, B. 249, 254
 Kaufmann, A. 2, 10
 Keiderling, 163
 Keltch, H. K. 263
 Kemkes, 116
 Kermack, 30f.
 Kicksch, 206, 208f., 220,
 231
 Kikuth, W. 1f., 5, 10f.,
 16f., 19, 38, 43f., 48f.,
 51, 54, 57f., 70, 72f.,
 83, 85, 93, 97ff., 102ff.,
 107f., 112ff., 116, 118,
 120, 123, 129, 141, 144,
 150f., 193, 199
 Kimmig, J. 124f., 129,
 225, 263, 273, 276, 280,
 288f.
 King, 118
 Kirkwood, S. 193, 200
 Kibkalt, 213f., 252
 Kibling, O. 103, 114
 Klarer, J. 31, 115, 127f.,
 130, 135, 141, 151, 155,
 159, 193, 200, 255
 Klarmann, 194, 200
 Klinefelter, H. F. 276
 Klostermann, 247, 254
 Knowles, 34
 Koblmüller, L. A. 275
 Koch, R. 155, 204, 223f.
 Konrad, M. 3f., 10, 54
 Koppenhöfer, G. F. 246,
 248, 254
 Korth, 124
 Kowalzig, 98, 113
 Krahl, M. E. 263
 Kraljevic, R. 275
 Kropp, W. 33, 39
 Kruchen, C. 102, 114
 Kudicke, R. 186, 199,
 200f., 228, 241, 254
 Kühnau, 129
 Kündig, 118
 Küster, E. 185, 195, 197,
 200f., 210, 215f., 218,
 242, 252, 254
 Kuhn, R. 117, 129, 165,
 263, 281

- Kunert, H. 80
 Kunzmann, T. 80

 Läger, 281
 Lampe, G. 114
 Landerer, 228
 Landy, M. 193, 200, 263
 Lane, J. F. 114
 Lange, A. C. 114
 Langhof, 205
 Larkum, N. W. 200
 Lauber, H. 276
 Leake, C. D. 183, 200,
 239, 241, 253
 Leber, A. 276
 Lederer, E. 114
 Leedham-Green, J. C. 276
 Lehmann, J. 195, 200
 Leitner, St. J. 246, 254
 Lepine, P. 276
 Levaditi, C. 155, 263,
 273f., 276
 Lian, S. B. 276
 Liebermeister, 130
 Liebl, F. 10
 Limpach, L. 3f., 10, 54f.
 Lindenbergh, A. 226, 253
 Lindner, K. 276
 Linneweh, W. 5f., 102,
 114
 Lockemann, 205
 Loe, F. 276
 Löhe, 276
 Löwenstein, 230
 Lomholt, 231
 Long, P. H. 276
 Loop, 123
 Lorenz, R. 276
 Lorenz, W. 111, 277
 Lowell, F. C. 263, 276
 Luxton, R. W. 276
 Lwoff, A. 263

 Macarthey, D. W. 273
 McBurney, 127, 136
 McCallum, F. O. 274, 276
 McCarty, M. 263
 Macfie, 43, 48
 Macheboeuf, 221, 224, 241
 Magidson, 31
 Magni, 214
 Maier, J. 152
 Malamos, B. 276
 Manrique, 108
 Manwell, R. D. 43, 49, 152
 Marchionini, A. 102, 114

 Martini, P. 203, 245, 248,
 252
 Mascalt, W. N. 276
 Masunaga, E. 199
 Matti, 127
 Mauss, H. 10, 17, 31,
 105, 114, 283, 289
 Mayer, 263
 Mazza, 80
 Megaw, 34
 Meiser, W. 255, 280
 Meissner, G. 196, 200,
 204, 247, 251, 254
 Menk, 16, 141, 152
 Meyer, 121
 Meyer, H. E. 197, 200,
 210, 215f., 218, 252
 Meyer, H. H. 245, 254
 Meyer, R. 285
 Mietsch, F. 10, 17, 31,
 115, 117, 124, 129f.,
 135, 141, 151, 155,
 164, 255, 273
 Migliardi, 121
 Miller, J. K. 127, 136,
 159, 261ff.
 Mitamura, T. 276
 Mitchell, 128
 Miyagawa, Y. 276
 Möbus, 117, 215, 253
 Möller, E. F. 129, 165,
 261ff., 281
 Möllgaard, H. 203, 248,
 254
 Mohr, W. 16, 101, 114,
 141, 152
 Mokkavesa, 230
 Moncorps, 182
 Morgenroth 22
 Morton, A. R. 275
 Motzfeld, K. 152
 Mudrow, L. 43f., 48f.,
 73f. 198, 200
 Mudrow-Reichenow, L.
 43, 49, 51, 54
 Mühlens. 16, 34
 Müller, L. 231, 235, 253
 Mumme, C. 102, 114
 Muschenheimer, 224
 Mußnug, G. 276
 Mutsuo, 244

 Naegeli, 118
 Nakajima, H. 276
 Napier, 100
 Nataf, R. 275

 Nauck, E. G. 276
 Negre, 230
 Nelson, R. A. 276
 Newman, J. 220, 238, 252f.
 Nicol, 43, 48
 Nitti, F. 127, 263
 Nitzsche, S. 265, 272
 Niven, J. C. 152
 Northey, E. H. 116, 225,
 273, 275
 Nunno, 101

 Oberdörffer, M. 198, 200
 Oechslin, 263
 Okanishi, J. 276
 Ostwald, E. J. 200
 Ott, E. 276

 Paget, S. H. 192, 200
 Pakenham-Walsch, 152
 Palmer, M. R. 152
 Paraf, J. 223, 253
 Parrisius, W. 102, 114
 Pedersen, K. O. 219, 252
 Pérault, R. 263
 Perroni, J. 275
 Persch, W. 113f., 197, 200
 Pestana, B. R. 226, 253
 Peter, F. M. 98, 113f.
 Peterson, O. L. 275f.
 Peyer, H. 10
 Pfaff, 250
 Phillips, 122, 200
 Pichat, P. 246, 254
 Plummer, N. 276
 Pöhls, F. 127, 156
 Prier, F. 199
 Prigge, R. 117, 184f.,
 197, 199ff., 203, 205ff.,
 226ff., 237ff., 245f.,
 249, 252ff.
 Prowazek, S. v. 276
 Prüsener, L. 248, 254
 Pützer, B. 86
 Purtscher, E. 276

 Rabe, P. 2, 10
 Räth, 118
 Raffaele, 43, 49
 Ragu, J. 233, 253
 Raines, S. L. 276
 Ramos, 101, 114
 Ramsay, W. A. 276
 Rao, 105
 Ratsumanganga, 187, 200,
 223, 253

- Rauen, 117, 253
 Ravaut, P. 275
 Rees, 128
 Reichenow, 43f., 49
 Reimann, 248, 254
 Reinemund, K. 201
 Reinhold, J. L. 276
 Rennla, A. T. 152
 Reploh, 184, 197, 200
 Robinson, 85, 128, 253
 Roblin, R. O. 123, 276
 Rodhain, J. 152
 Roediger, 219f.
 Roehl, W. 1, 12, 16, 18f.,
 33, 144, 150f., 155
 Römer, W. 114
 Rohrschneider, W. 276
 Rose, F. L. 40, 49, 126
 Rose, S. B. 16, 275
 Rosendahl, A. 203, 245, 252
 Rosenthal, S. H. 114
 Rosenthal, S. M. 273, 276
 Roulet, F. 219, 221, 223,
 238, 252f.
 Ruge, H. 276
 Ruthardt, K. 248, 254
 Ruzicka, L. 2, 10

 Sabin, 221f., 224
 Sacks, J. 252f.
 Sadusk, J. F. 276
 Sagel, 16
 Sailer, v. 243
 Sako, W. 276
 Sala y San José, 114
 Salzer, W. 44f., 49, 51
 Sartori, 220
 Sato, K. 276
 Saul, 285
 Sauton, 205
 Saz, A. 195, 200, 242, 254
 Schäfer, W. 211, 252
 Schaffer, J. H. 275
 Scheer, K. 248, 254
 Schelling, H. v. 211f.,
 214, 240, 252, 254
 Schermer, 126
 Schilling, C. 80
 Schilling, I. 280
 Schillinger, A. 185, 200,
 227, 253
 Schindler, R. 276
 Schloßberger, H. 183,
 188f., 200f.
 Schmidt, H. 97ff., 102f.,
 106, 113f., 118, 164
 Schmid, P. 114
 Schnitzer, 26, 31
 Schöbl, 228
 Schölzke, K. H. 276
 Schoen, R. 276
 Schönhöfer, F. 1, 10f.,
 18, 31, 33, 39, 57, 74,
 81, 85, 93, 255f.
 Schöpf, C. 85
 Scholten, C. 183, 186,
 188, 199, 201, 228, 235
 Schottmüller, 139
 Schreiber, W. 102, 114
 Schreus, H. Th. 120, 122,
 124, 128, 276
 Schroeder, 220, 252
 Schubert, A. 272
 Schüller, J. 200
 Schulemann, W. 1, 10,
 16, 18, 31, 33, 39, 85
 Schultz, F. 198, 200
 Schultze, A. 10
 Schwartz, L. 276
 Schwarz, J. 275
 Schwarz, K. 129, 263
 Schwenkenbecher, 249
 Seefelder, R. 276
 Seibert, F. B. 219, 252
 Seidel, C. F. 10
 Selbic, F. R. 263
 Sexton, 158
 Shaffer, J. H. 275f.
 Sherwood, R. O. 152
 Shute, 43, 48
 Siegmund, H. 246, 248,
 254
 Silberstein, 26, 31
 Sioli, 16, 34
 Slanetz, C. A. 120, 273,
 275
 Smith, G. S. 276
 Smith, J. E. 114, 129
 Smithburn, 224
 Smiles, 286
 Sokolic, P. 275
 Sorley, 152
 Soriano, L. J. 152
 Sory, R. 114
 Späth, H. 102, 114
 Spearman, M. P. 276
 Spiethoff, 131
 Spink, W. W. 263
 Ställberg, 222, 253
 Sprague, 127, 136
 Stanley, 206, 230, 236f.,
 252f.
 Stanley, W. W. 185, 199
 Staudacher, W. 102, 114
 Steenken, 224
 Stenhagen, 222, 253
 Stephen, J. 53, 55
 Sternberg, C. 221, 252
 Stewart, Ch. A. 276
 Stickl, 132
 Strauß, E. 243, 275f.
 Struthers, 100
 Sundermann, 102, 114
 Sylla, A. 102, 114

 Tappl, 121
 Tate, 43, 49
 Taub, L. 33
 Taylor, F. H. 276
 Thiel, 219
 Thomas, L. 275
 Thompson, G. S. 276

 Thygeson, Ph. 276
 Timmler, H. 44, 49, 51
 Tiselius, A. 219, 252
 Tonkin, J. 53, 55
 Toyama, Sh. 220, 252
 Trautwein, H. 248, 254
 Trawin, 31
 Tredway, J. B. 276
 Tréfouel, J. 10, 126, 263
 Trevett, G. L. 276

 Uhlenhuth, P. 98, 107f.,
 113
 Ullmann, 286

 Vaisman, 273, 276
 Vandevere, M. E. 276
 Vermehren, E. 206, 252
 Vermehren, U. 206, 252
 Vilanova, J. 102, 114
 Vogelsang, H. D. 194,
 196, 201
 Voigt, R. 188, 201, 233,
 253
 Volavsek, W. 276
 Volger, G. 10
 Vonkennel, 124ff., 129,
 131

 Wagner, W. H. 194, 196,
 201
 Wagner-Jauregg, Th.
 117, 183ff., 188ff., 199ff.,
 226, 228, 232ff., 237,
 239, 242, 244f., 253f.

- Walbum, 249
 Walker, H. A. 152
 Walker, J. 53, 55
 Wancolle, A. 10
 Wang, 100
 Wassen, E. 275
 Watanabe, S. 276
 Weese, H. 100f., 105, 113f.
 Wendt, G. 129, 263, 281
 Weygand, 220, 252
 Whitby, 122
 Whitted, W. P. 114
 Wieder, H. 93
 Wielen, van den 141, 152
 Williams, J. H. 123, 276
 Williams, R. D. 275
 Willstaedt, H. 220, 226, 252
 Wingler, A. 1, 10, 18, 31, 33, 39, 85
 Winnek, 123
 Winnek, S. 276
 Woelm, 116
 Wohrab, 103, 114
 Wojahn, 129
 Wolf, D. 199
 Wolff, R. T. 275
 Wood, W. B. 263, 275
 Woods, D. D. 261, 263
 Wooley, J. G. 273, 276
 Wyeno, J. 263
 Xalabarder, C. 249, 254
 Yanez, A. P. 98, 113
 Yaoi, H. 276
 Yates, 100
 Yorke, W. 43, 48
 Youmans, G. P. 193, 201.
 Zeidler, 281
 Zeißler, 127
 Zufall, 280f.

SACH-REGISTER

- Abortus 163
 Absterbegeschwindigkeit 195, 213f.
 Absterbezeiten 211, 213ff.
 Abtötungsvermögen 207
 Abwehrvermögen 210, 216, 247f., 251
 Acaprin 57ff., 78f.
 Acranil 28
 Acrichin 17
 Acridan 267
 Acridin 17ff., 75, 118, 141, 266ff., 283f.
 Acridinderivate 51, 244
 Acridon 28, 51
 Adams-Säuren 185
 Aerobierinfektion 135ff.
 Ätherische Öle 226
 Affen 198
 Affenmalaria (*Plasmodium knowlesi*)
 47
 Affenversuch 284f., 290
 Aktivierung, biologische des Stoff-
 wechselapparates 246
 — der Chaulmoograwirkung 233
 Alanin 169
 Albucid 121, 138, 255, 278
 Alepräsäure und Verwandte 234
 Alkaloidigenschaften 85
 Alkylschwefelverbindungen 188f.
 Allergie 219, 224, 249
 Allylumlagerung 54
 Alocasia 198
 Amine, aromatische 193f.
 —, heterocyclische 289
 Aminobenzoesäure 193
 p-Aminobenzoesäure, Antagonismus
 129, 261
 Aminobrenzkatechindialkyläther 33ff.
 4-Aminochinoline 75ff., 194
 Aminogruppe 255ff.
 —, aromatische 277f.
 —, primäre 277f.
 Aminosalicylsäuren 195
 Ammoniumbasen, quartäre 137
 —, —, in vitro-Wirkung 137
 Ammoniumsalz, quarternäres 234, 244
 Amöben 82
 Amöbendysenterie 86, 92
 Amöbenheilmittel 85ff.
 Amöbeninfektionen 28
 Amöbenmittel, Wirkungsprinzip
 einiger 92
 Amöbenwirkung 86ff.
 Amonale 189
 Anämie 37
 Anaerobier 135f., 138f., 159ff.
 Anaerobier-Infektion 124, 128
 Analgesiemittel 85
 Analoge der Zimtsäure 228
 Anhydrobase 25
 Anilin 225f.
 Antagonismus 190
 — der p-Aminobenzoesäure 129, 261
 —, Wuchsstoff-Hemmstoff 226
 Antibiotica 249f.
 Antibiotische Therapie 250
 Antigen 219
 Antikörper 221
 Antileprol (By) 183f.
 Antimalariamittel 1ff.
 Antimon 118
 Antimonsäure 98
 Antimonverbindungen 98ff.
 —, antibakterielle Wirkung 106
 —, dreiwertige 102ff.
 —, fünfwertige 98ff.
 — mit Sulfonamidgruppe 106
 Antimosan 79
 Antiseptikum, Surfen als 77
 Anwendung, prophylaktische des
 Congasin 79
 Applikation von Gavano 91
 —, lokale 154, 158
 Araceen 198
 Arachinsäure 223
 Aralkyle 135ff.
 Aromatische Amine 193f.
 Arsen 118
 Arsen-Antimonverbindungen 106ff.
 Arthritiden 197
 Ascaridenwirkung 118
 Asparagin 169
 Astrosol 118
 Atebrin 1, 11, 17ff., 37, 43f., 51, 86,
 102, 118ff., 141, 150, 283f.
 Atmungshemmung 190
 Atoxyl 278
 Ausscheidung der Sulfonamide 129
 Autovacclin 243
 Avirulent 194
 B.-avitaminotisch 198
 Azobrücke 78

- Azofarbstoffe als Gewebsdesinfektionsmittel 77
 —, Wirkung bakterio-statische 78
 —, — trypanocide 78
 Azo-Gruppe 255
 Azoverbindungen 115ff., 155, 193f., 274
 Azoxychinolin 67

 Babesia canis 58
 Bacillus pyocyaneus 266
 — Stefansky 239
 — typhi murium 266, 270f.
 Badional 121, 138, 170f., 255
 Baktericid 205, 226, 228, 244, 246f., 251
 Baktericide Wirkung 75f.
 Bakterielle Erkrankungen 97ff., 115ff., 135ff., 153ff., 203ff.
 — Infektionen 113, 154f.
 Bakterien 30, 97, 117ff., 135, 139, 141
 Bakterienhormon 193
 Bakteriostatisch 225f., 227, 229, 232, 251
 Bakteriostatische Eigenschaften der unverzweigten Fettsäuren 185
 — Wirkung der Azofarbstoffe 78
 Bartonelleninfektion 108
 Basen, tertiäre 82
 Bazillen, säurefeste 189
 Bemural 150f.
 Benzimidazol 63
 Betain 265
 Beziehung zwischen Konstitution und chemotherapeutischer Wirkung 57ff.
 — — — und Wirkung 142
 Biquanide 41
 Bilharziose 102, 105f., 283f., 286f.
 Bindigkeit 83
 Biochemie des Tuberkelbazillus 207ff., 219ff., 250
 Biologische Aktivierung des Stoffwechselapparates 246
 Biotin 198
 Blausäure 190
 Blutinfektionen 43
 Brechreiz 34
 Brechweinstein 98, 103, 289
 Brenzkatechindisulfosäure 103, 113
 Bronchopneumonie 274

 Cadmium 249
 Calcutta 105
 Carbamid 57, 68
 Carbolidin 63
 Carbonamid 57, 67, 70, 255

 Carcinom 97, 113
 Carpotrochasäure 234
 Carrion'sches Fieber 108
 Certuna 43, 51, 141
 Chagas-Krankheit 79
 Chaulmoograöl 183
 Chaulmoograsäure 117
 Chaulmoograsäure-Verbindungen 183ff., 208f., 225, 231ff.
 Chaulmoogrine 239, 244
 Chaulmoogryl-Verbindungen 186ff., 228f., 232ff., 244
 Chaulphosphate 183, 239
 Chaulzephinol 188
 Chemodyn 116
 Chemotherapeutische Heilung 12
 — Wirkung 86f., 210f., 245, 251
 Chemotherapeutischer Index 52f.
 Chemotherapie der Tuberkulose 204
 — —, experimentelle 224ff., 249
 Chinaldin 60f., 141
 Chinaldinderivat 4
 Chinalon 2
 Chinazolin 73
 Chinin 11, 19, 34, 43, 51, 86, 116, 120, 141, 150, 258f.
 Chinoid-Theorie 41
 Chinolin 40, 257f.
 Chinoline 89ff., 141, 144, 151, 283
 Chinolinverbindungen 1ff., 51f.
 —, quartäre 57
 Chinolyl-Harnstoff 64, 81
 Chloroquine 17
 Cholesterin 191, 232, 234, 244
 Chondrosamin 119
 Choriomeningitis 273
 Chrysotherapie 203
 Cibazol 123, 177
 Claisen'sche Umlagerung 94
 Clupanodonsäure 230
 Colibakterien 255
 Colibazillen 195
 Colocasia antiquorum 198
 Congasin 79
 —, prophylaktische Anwendung 79
 —, protrahierte Wirkung 79
 Cuprion 249
 Cyanide 189
 Cyanose 127
 Cyanur-Reihe 78
 Cyclische Fettsäuren 183ff., 230
 Cyclohexyl-Verbindungen 186, 233f., 236
 Cyclopentyl-Verbindungen 186, 233f., 237
 Cysten 92
 Cytosin 122

- DDT 279
 Debenal 123, 255
 Debenal M 139, 157ff.
 Dehydrophthionsäure 223
 De-Ma 129, 139, 161f.
 Depot- 209, 231
 Depotwirkung 136
 Desinfektionsmittel 116, 153, 188
 Desmotrope Formen 51
 Diasone 163
 Dibromsalicyl 165, 195
 Dichinolylharnstoffe 59ff.
 Dichinolyl-Verbindungen 77
 Dihydrochaulmoograsäure 232, 235f.
 Dihydrochaulmoogryl-Verbindungen 187ff., 228ff., 232f.
 Dihydrochinin 2
 Dihydrohydnocarpyl-Verbindungen 187f., 235
 Dijodsalicylsäure 165, 195, 242
 Dimeplasin 34ff.
 Dimethyleikosensäure 223, 230
 Diphenyläther 90
 Diphenylendioxyd 87
 Diphenyldisulfid 87
 Diphenyloxyd 85ff.
 Diphtherie 136f.
 Diphtherie-gravis 266, 270
 Diphtherie-mitis 266, 270
 Discridylum... 268
 Diseptal 28, 119
 Disulfide 256
 Domigon 27, 118
 Doppelbindung 232, 235
 Dosis curans 59ff.
 — letalis 59ff.
 — minima 59ff.
 — tolerata 59ff.
 — — von Endochin 46
 Düsseldorf-Grafenberg 34
 Dystherapeutische Wirkung 117

 Ebesal 113, 197, 249
 Effekte, in vivo - 185
 E-Formen 44
 Eierlecithin 238
 Eiernährboden, Hohn'scher 168f.
 Eiweißkörper des Tuberkelbazillus 219
 Elektronenbesitzstand 83
 Elektronenmikroskop 130
 Elektronenpaar 83
 Eleudron 123, 159, 177, 194
 Emetin 86, 88ff., 289
 Endochin 45ff.
 —, Dosis tolerata 46
 — bei Hühnermalaria 46
 —, Resorbierbarkeit 45
 —, Sterilisatio magna 46
 —, therapeutischer Index 45
 Endochin A 54
 —, Geißelungsversuch 47
 Endokarditis lenta 158
 Endotheliale Infektion 44
 Endothelzellen 13
 Entamoeba histolytica 85ff.
 — —, Virulenz 86
 Entgiftung 81
 Entozon 27
 Entwicklung, ungeschlechtliche 13
 Entwicklungsphase 44
 Erkrankungen, bakterielle 97ff., 115ff.
 Ernährung und Lepra 198
 Erythrocyten 43
 Essential Metabolit 193
 E-Stadien 44
 Eubasinum 122
 Eucalyptus-Öl 226
 Eucupin 22
 Eulan BL 278f.
 Euvernil 121, 138
 Experimentelle Chemotherapie der Tuberkulose 224ff., 249

 Farbstoffe 196
 Farnesol 230
 Fette 226, 230
 Fettsäuren 207, 221, 223, 226, 236
 —, cyclische 183ff., 230
 —, unverzweigte 185ff.
 Fieber, Wolhynisches 98
 Filariosis 102f.
 Fleckfieber 103, 277ff.
 Folinsäure 122
 Fontanide 170
 Formen, desmotrope 51
 Fuadin 102ff., 289

 Gameten 1, 13, 37, 150
 Gametengeißelung 16
 Gasbrand 111, 119, 126
 Gasbrand-Bakterien 255
 Gasödembazillen 153
 Gavan 87, 90
 Gavano 90ff.
 —, Applikation 91
 Geißelungsversuch, Endochin A 47
 Generalisierung der Lepra 198
 Gentisinsäure 196
 Gerbstoffe, Sulfonamide 130
 Germanin 79
 — (Bayer 205) 58ff.
 Gesarol 279
 Gesetzmäßigkeit 37

- Gewebdesinfektionsmittel, Azofarbstoffe als 77
 Gewebskulturen 153
 Globucid 124, 139, 160, 170, 192, 215, 255
 Glucosamin 119
 Glucoside 127
 Glukuronsäure 243
 Glycerid 221, 223, 238, 241
 Glycinanhydrid 196
 Goldpräparate 197
 Goldverbindungen 203, 216, 236, 245
 Gombardol 116
 Gonokokken 153, 156, 255
 Gonokokkeninfektionen 28
 Gonorrhoe 97, 118ff.
 Gorlisäure 235
 Granulationsgewebe 166
 Grenzdosis 213
 Guanidin 66

β-hämolytische Streptokokken (Aronson) 161
 Haemoproteus-Infektion des Reisfinken 12ff., 142, 150
 Halbmonde der Malaria tropica 14
 Halogenchtnoline 3ff.
 Halogensalicylsäuren 195
 Halteridieninfektion 19
 — des Reisfinken 2, 38
 Hamburger Tropeninstitut 34
 Hamster 99ff., 193
 Hapten 219, 221, 224
 Harmonisches Mittel 214
 Haustiere-Tbc-Typus gallinaceus 177
 Hautleishmaniose 28
 Hautreaktion 223
 Hauttuberkulose 197, 231
 Heileffekt der heterocyclischen Verbindungen 196
 Heilung, chemotherapeutische 12
 Heilungsindex 59ff.
 Heilwirkung 193
 Helminthen 97
 Hemmung 193ff., 270
 Hemmungseffekt 170
 Hemmungskonzentration 206
 Herpes-Infektion 273
 Heterocyclen 57ff., 122ff., 135f., 139, 144, 196, 256
 Heterocyclische Amine 289
 Histiozyten 153
 Hochfrequenzfunken-Spektralanalyse 248
 Hohn'scher Eiernährboden 168f.
 H.S.I. (Heeres-Sanitäts-Inspektion) 16
 Hühnermalaria, Endochin bei 46

 Hydnocarpussäure-Verbindungen 183, 231ff., 235, 245
 Hydnocarpyl-Verbindungen 187f., 232
 Hydroxylamino-Gruppe 255f.

 Ilvin 120
 Impftumore 188
 Index, chemotherapeutischer 52f.
 —, therapeutischer von Endochin 45
 Indien 34, 187
 Infektion, endotheliale 44
 Infektionen, bakterielle 113, 154f.
 Infektionsablauf 211, 216ff.
 Infektionsdosis 217f.
 Influenzavirus-Infektion 273
 Inhalationstuberkulose 224
 Inkubation 43
 Inosit 221
 Insektizide 278
 Interferenzerscheinungen 24
 Interferenzphänomen, in vitro — 189
 Intraläsionale Behandlung 102
 Ionen, negativ geladene 197
 Irgafen 255
 Irgamid 255, 279
 Isatine 54
 Isochinolin 63, 85
 Isomere des Methylacridon 265ff.
 in vitro-Interferenzphänomen 189
 in vitro-Test 168
 in vitro-Wirkung der quarternären Ammoniumbasen 137
 in vivo-Effekt 185

 Jodsalicylsäure 242

 Kaiserschnitt 163
 Kala-azar 98, 101
 Kanarienvogel 33, 51
 Kanarienvogeltest 34ff., 55
 Kaninchen-Tbc-Typ bovinus 165ff.
 Kausale medikamentöse Prophylaxe 44
 Kausales Malariaprophylaktikum 81
 Kausalprophylaktisch 16
 Kausalprophylaxe 43ff.
 Kautschuk 116, 119
 Kehlkopftuberkulose 113, 197
 Keratin 116
 Kernsubstitution 118
 Kochbazillus 187, 195f.
 Koch'sches Phänomen 223f.
 Kohlenwasserstoffe 191
 Kollektivversuch 206, 210ff.
 Kombinationsbehandlung 14
 Kongorot 248

- Konstitution 234ff.
 — und chemotherapeutische Wirkung, Beziehung zwischen 57ff.
 — und Wirkung 41
 — — —, Beziehung zwischen 142
 Konstitutionsbeweis 55
 Konstitutionsermittlung 7
 Kumulation 90
 Kumulative Wirkung 16
 Kupfer 113, 249
 Kupferpräparate 197
 Kynurensäureester 4ff.
- Lamblieninfektionen 28
 Laurinsäure 227
 Laurinsäure-Verbindungen 240
 Lausfliegen 14
 Lebensdauer 196
 Lecithin 221, 238, 240f.
 Lederfarbstoffe 119
 Leishmanien 16
 Leishmaniose 99, 102
 Lepidin 62
 Lepra 117, 181ff.
 — und Ernährung 198
 —, Generalisierung der 198
 —, Prophylaxe bei 198
 Lepraheilmittel 183ff.
 Lepratherapie 187
 Leprome 185ff.
 Leprosorium 187
 Leukämie 158
 Leukozyten 153
 Lipoide 226, 236, 238
 — der säurefesten Bazillen 189
 Lockemann-Lösung 169
 Lokale Applikation 154, 158
 Lues 107, 112
 Lungentuberkulose 184
 Lupus 172
 Lymphogranuloma inguinale 97, 274
- Malachitgrün 169
 Malaria 43, 120, 141ff.
 — (Impfmalaria) 101
 — tertiana 16
 — tropica 34
 — —, Halbmonde 14
 Malariaepidemiologie 43
 Malariaformen 34
 Malariaheilmittel 1ff., 11ff., 17ff.,
 33ff., 43ff., 51ff., 141ff.
 Malariamittel 85
 Malariaparasiten 255
 Malariaphylaktikum, kausales 81
 Malariatherapie der Paralyse 44
 Malariawirkung 34ff.
- Marbadal 128, 139, 255
 Marfanil 111, 136ff., 255
 Marfanil B 128, 158ff.
 Mathematisch-statistische Methoden 211
 Mecaprine 17
 Meerschweinchen-Tbc-Typ humanus 165ff.
 Meerschweinchentuberkulose 184ff.
 Meningitis 256
 Meningokokken 153, 156
 Mercaptane 256
 Merochin 2
 Metalle und Metalloide 97ff.
 Metallsalztherapie 245, 249
 Methylacridon 265ff.
 —, Isomere des 265ff.
 Methylenblau 24, 280
 Miracil A, B, C, D 283f.
 Miracil A, D 289
 Mischinfektionen 163, 225, 244, 273
 Mittelwerte 207, 213
 Modellversuch 216, 245, 289
 Molekülgröße 236f., 241
 Molekülvergrößerung 68, 75, 77, 81
 Molekulargewicht 86, 88, 142
 Morphin 85
 MP-, MB-, MPE-Puder 128
 Mückenstichmalaria 48
 Mutungsbereich 212, 215
 Mutungsgrenze 215
 Mycobacterium leprae 185
- Nagana 78
 Neosalvarsan 107
 Neostibosan 98f., 278
 Neo-Uliron 28, 119f.
 Neutral-Trypaflavin 244
 Nicotinsäure 190
 Nicotinsäureamid 122
 Nitrobenzoesäure 255ff.
 Nitrobenzoesäureester 187f.
 Nitro-Gruppe 255f.
 Nitroverbindungen 279f.
 Novaquine 17
 N-Oxyde 81ff.
 —, protrahierende Wirkung 81
- Öle, ätherische 226
 Ölsäure 229f., 237
 Oleum menthae angl. 226
 — Pini Lettoniae 226
 Oposone 246
 Optochin 22
 Orientbeule 102
 Orsulon 122
 Oxoniumeigenschaften 87

- Palmitinsäure 237
 Paludrine 40, 46
 Pantothensäure 190, 242
 Paralyse, Malariatherapie 44
 Pararäuschbrand 135f.
 Paratyphus 195
 Penicillin 128
 Phänomen, Koch'sches 223f.
 Phagocytose 129f., 155, 230, 247
 Pharmakodynamische Wirkung der
 Phosphorverbindungen 109
 Phenanthren 85
 Phenanthrolin 79
 Phenole 194
 Phosphanilsäure 278
 Phosphatase 243
 Phosphatid 221ff., 238ff.
 Phosphorsäureester 233, 243
 Phosphorverbindungen 108ff.
 —, pharmakodynamische Wirkung
 109
 Phthiocol 195, 220, 226
 Phthionsäure 189, 221ff., 240
 Pilze 97
 Pinen 227
 Piroplasmose 16, 57ff.
 Plasmochin 1, 11, 18ff., 34ff., 43f., 51,
 81, 86, 141, 150, 283
 Plasmodien 13, 33ff.
 Plasmodium catheherium 44ff., 150
 — falciparum 142
 — gallinaceum 44, 53
 — knowlesi 142, 150
 — — (Affenmalaria) 47
 — praecox 51
 — praecox-relictum 44ff.
 — relictum 142, 150
 — vivax 47, 142
 — —, Madagaskar-Stamm 47
 Plattenversuch 194
 Pneumokokken 117ff., 153ff., 195,
 255ff.
 Pneumokokkeninfektion 215
 Pneumokokkensepsis 76
 Polymorphe Sulfonamidverbindun-
 gen 119
 Polyoxysäuren 99
 Polypeptid 117
 Potenzierung der Wirkung 196
 Präparat 7602 AC 79
 Präparat B 1034 274
 — B 1105 126
 — Sdt 397 104
 — Sdt 411 104
 — Sdt 544 107
 — Sdt 611 106
 — Sdt 614 106
 — Sdt 779 104
 — Sdt 386 B 108
 Promin 141, 163, 184, 196, 215
 Promizol 192
 Prontalbin 116, 141, 157ff., 170, 255,
 274, 278ff.
 Prontosil 27, 115ff., 135, 138, 141ff.,
 154f., 255, 273f.
 Prophylaktische Anwendung des
 Congasin 79
 Prophylaxe 144ff.
 —, kausale medikamentöse 44
 — bei Lepra 198
 Prophylaxetest 44f.
 Protozoen 97, 141, 255
 Protrahierende Wirkung der
 N-Oxyde 81
 Protrahierte Wirkung des Congasin
 79
 Pseudo-azimido-rest 66, 70
 Puder, MP-, MB-, MPE- 128
 Puerperalsepsis 127, 139, 158, 163
 Pyocyanin 265
 Pyrazolon 116
 Pyridin 63
 Pyridinderivate, Wirksamkeit 54
 Pyrimal 123, 157, 160, 215

 Quartäre Verbindungen 25f., 81f.
 Quartäre Ammoniumbasen 137
 — Xanthone 285
 Quartäres Ammoniumsalz 234,
 244
 Quecksilber 236
 Quinacrine 17

 Rattenlepra 183ff., 239, 241
 Reagenzglasversuche 204ff.
 Redial-Walker-Probe 207
 Reinfektion 12f., 45, 78
 Reisfink, Haemoproteus-Infektion des
 12ff.
 —, Halteridien-Infektion des 2
 Resochin 8f., 17
 Resorbierbarkeit des Endochin 45
 β-Resorcylsäure 8
 Resorption 48
 Resorptionsgeschwindigkeit 231
 Resulfon 122
 Reticuloendothel 101, 155
 Reticuloendotheliales System 247f.
 Rezidive 15, 70
 Rheuma 162
 Rheumatismus 197
 Rhodanide 188, 233, 244
 Rhodan-Verbindungen 244
 Rhodanwasserstoffsäureester 233, 244

- Rickettsia mooseri 280
 Rivanol 27f., 75, 77, 92f.
 Rodilone 125, 141
 Roehl'scher Test 51f.
 — Versuch 2, 12, 44f., 144ff.
 Rotlauf 112
 RP 2255 170
 Rubiazol 141, 143, 274
 Rubrophen 163, 196, 243
 Ruhr 123
- Säurefeste Bazillen 189
 — Smegmabazillen 194
 Säuren, zweibasische 227
 Salicylsäuren 195, 229, 242
 Salol 195
 Salvarsan 96, 106f.
 Sanokrysin 249
 Sapotoxine 198
 Schädlingsbekämpfungsmittel 278
 v. Schelling'sche T-Probe 212
 Schiff'sche Basen 126, 128, 138, 143
 Schistosoma mansoni 289
 Schistosomiasis 283
 Schizonten 1, 14
 Schizontenwirkung 38
 Schleppertheorie 240
 Schwefel 249
 Schwellenwert 213
 Selenverbindungen 112ff.
 Semichinon 220
 Semipolar 83
 Septazin 141
 Septoplax 141
 Septurit 116
 Serienzüchtung 194
 Sinflavin 19
 Sirolin 242
 Skraupsche Methode 89
 Smegmabazillen, säurefeste 194
 Solganal 194, 197
 Soluseptazin 141
 Solustibosan 98
 Sontochin 8f., 11f., 17, 37, 46
 Spätrezidive 44
 Spirochaeten 68, 255
 Sporoziten 16, 150
 Sporoziteninfektionen 43ff.
 Squalen 230
 Standardkost 198
 Standardpräparat 186, 207, 215, 231,
 233
 Standardprinzip 207
 Staphylococcus aureus 266, 270
 Staphylokokken 117f., 136, 139, 153ff.,
 195, 255, 262
 Staphylokokkeninfektionen 28
- Stearinsäure 237
 Stellungsisomeren 33
 Sterilisatio magna bei Endochin 46
 Sterilisation 58, 68
 Sterine 191
 Stibinsäure 98
 Stichtag 211, 214
 Stoffwechsellapparat, biologische
 Aktivierung 246
 Streptococcus Krüger 266, 270f.
 Streptokokken 70, 111, 115, 119ff.,
 136, 153ff., 195, 255, 260
 —, β -hämolytische (Aronson) 161
 Streptokokkeninfektionen 27
 Streptomycin 196, 204, 250
 Styron 229
 Styryl-Verbindungen 70f., 75f.
 Sufortan 122
 Sulfacid 126
 Sulfadiazine 142, 157, 160
 Sulfamerazine 157, 160
 Sulfamid 65
 Sulfamide 255, 261f.
 Sulfaminsäure 118
 Sulfanilamid 116
 Sulfanilylsulfanilat 141
 Sulfapyridin 122, 135, 141, 156ff., 170,
 215, 224f., 235, 257f., 274
 Sulfapyrimidin 123f., 139, 157ff., 274
 Sulfathiazol 123, 135, 142, 156, 192,
 206, 224f.
 Sulfathiodiazole 124f., 163, 178, 192
 Sulfodital 139
 Sulfonamide 97, 106, 115ff., 135ff.,
 190, 192, 225f., 277
 —, antibakterielle Wirkung 97
 —, Ausscheidung 129
 — als Gerbstoffe 130
 — bei Virusinfektionen 273ff.
 — als Weichmacher 130
 —, Wirkungsmechanismus 129
 Sulfonamide EOS 116
 Sulfonamidstoßtherapie 120
 Sulfonamidverbindungen, polymor-
 phe 119
 Sulfoester 256
 Sulfone 125, 127, 192, 255, 261f., 286
 Sulfosäuren 190
 Sulfoxyde 255, 261f.
 Supronal 139
 Surfen als Antiseptikum 77
 Surfen C 77f.
- Taró (Aronstabgewächse) 198
 Tartarus stibiatus 98, 103
 Taurocholsäure-Gold 226, 197
 Tbc-Bazillen 137

- Teilungsfähigkeit 93.
 Tellurverbindungen 113
 Terpentinöl 226
 Tertiäre Basen 82
 Test, in vitro- 168
 Therapeutische Wirkung 212, 232, 241ff., 247, 249
 Therapie, antibiotische 250
 —, physikalische 197
 Thiazol 76
 Thioester 256, 262
 Thioharnstoff-Verbindungen 249
 Thiolverbindungen 189
 Thionester 256
 Thiophenanthrolin 88
 Thiosemicarbazone 164f.
 Thioxanthen 287
 Thioxanthone 283ff., 289f.
 Thymin 122
 Thymol 243
 Thymophogen 243
 Tibatin 127, 138, 156, 170, 184, 225, 279
 Tierversuche 210ff.
 α -Tocopherol 195
 Trachom 97, 116, 274
 Trehalose 238
 Trematoden 289
 Trichinose 102f.
 Tropeninstitut, Hamburger 34
 Trypaflavin 18ff., 58, 75, 244, 270
 Trypanblau 250
 Trypanocide Wirkung 68ff.
 — der Azofarbstoffe 78
 Trypanosoma congolense 71, 78
 — Cruzi 79
 — Dour. 71
 — Gambiense 71
 — vivax 78
 Trypanosomen 16, 98, 102, 106, 255
 Trypanosomenheilmittel 75ff., 97f.
 Trypanosomenwirkung 18
 Tuberculostearinsäure 189, 221
 Tuberkelbazillen, Wirkung gegen 76
 Tuberkelbazillus, Biochemie 203ff., 219ff., 250
 — bovin 211, 216, 218, 225
 —, Eier-Nährboden 208
 —, Entwicklungshemmung 206, 221, 224ff., 233, 237ff., 242, 244f., 249
 —, färberisches Verhalten 205
 —, Infektion, intrapleurale 249
 —, Keimtötung 205
 —, Kohlehydrate 241
 —, Lubenau'scher Nährboden 238
 —, Majonnaise-Nährboden 208
 —, Stoffwechsel 204, 220, 238, 250
 —, synthetischer Nährboden 205
 —, Virulenz 205, 218
 —, vollsynthetischer Nährboden 238
 —, Wachshülle 238
 —, Wuchsstoffe 205ff., 220, 226
 —, Zusammensetzung (Struktur) 205f.
 Tuberkulin 219f., 223, 238
 Tuberkulin (GT) 219
 Tuberkulose 113, 117, 183ff., 203ff.
 Tuberkuloseheilmittel 153ff., 183ff., 203ff.
 Tuberkulostatisch 186
 Überlebensrate 212, 215, 225
 Uliron 28, 119f., 135, 255, 274
 Uliron C 28, 119f., 192
 Ultravirus, tuberkulöses 218
 Undecylensäure 207, 227, 229, 232, 236
 Undecylsäure 208, 231f., 236f.
 Ungeschlechtliche Entwicklung 13
 Uracil 122
 Urethan 158
 Urethane 256
 Verbindungen, quartäre 25f., 81f.
 Virulenz 155
 — der Entamoeba histolytica 86
 Virusarten 97
 Virusinfektion 24
 Virusinfektionen 273f.
 —, Sulfonamide 273ff.
 Virus-Tiertest 116, 123f.
 Virus-Wirkung 81
 Vitamin B₁ 122
 Vitamin C 187
 Vitamin K₁ 220
 Vitamin-Haushalt 198
 Vogelmalaria 33f., 43ff., 51f., 150
 Vollantigen 219, 221, 224
 Vuzin 22
 Wasserlöslichkeit 236, 239f., 243
 Wasserstoffionenkonzentration 205
 Weichmacher, Sulfonamide als 130
 Wirksamkeit der Pyridinderivate 54
 Wirksamkeitsmaß 204, 206
 Wirkung, antibakterielle der Antimonverbindungen 106
 —, — der Sulfonamide 97
 —, bakteriostatische der Azofarbstoffe 78
 —, bakterizide 75f., 205, 226, 228, 244, 246f., 251
 —, chemotherapeutische 86f., 210f., 245, 251
 —, dystherapeutische 117

- , kumulative 16
 - , pharmakodynamische der Phosphorverbindungen 109
 - , Potenzierung der 129, 196
 - , protrahierte des Congasin 79
 - , therapeutische 212, 232, 241ff., 247, 249
 - , trypanocide 68ff.
 - , — der Azofarbstoffe 78
 - gegen Tuberkelbazillen 76
 - Wirkungsbreite 34
 - Wirkungseffekt 153
 - Wirkungsindex 59ff.
 - Wirkungsmechanismus der Sulfonamide 129
 - Wirkungsprinzip einiger Amöbennmittel 92
 - Wirkungsspitzen 153
 - Wolhynisches Fieber 98
 - Wuchsstoffe 190
 - Wuchsstoff-Hemmstoff-Antagonismus 266
 - Wurmerkrankungen 97ff.
 - Wurminfektionen 28
 - Xanthen 287
 - Xanthone 283ff., 289f.
 - , quarternäre 285
 - Xanthosoma atrovirens 198
 - Xanthydrol 285
 - Yatren 92f.
 - Zentralwerte 211ff.
 - Zephirol 137, 188, 233, 244
 - Zimtsäure 228f.
 - , Analoge der 228
 - Zimtsäureester 228ff., 244
 - Zimtsäure-Verbindungen 187ff.
 - Zweibasische Säuren 227
-

This book must be returned within 3/7/14 days of its issue. A fine of ONE ANNA per day will be charged if the book is overdue.

--	--	--	--	--	--

