

## Ludwig Haitinger zum 70. Geburtstag.

Direktor Dr. Ludwig Haitinger hat am 23. Oktober seinen 70. Geburtstag gefeiert. Er lebt zurückgezogen in seinem schönen Garten in Weidling nahe seiner Vaterstadt Klosterneuburg. Man verdankt ihm, dem Mitarbeiter Auer von Welsbachs, die bedeutungsvolle Erkenntnis, daß kleine Mengen fremder Stoffe die hohe Lichtemission gewisser glühender Oxyde bedingen. Diese Entdeckung hat dann vom ersten, von Auer 1885 ausgearbeiteten Zirkonoxyd-Lanthanoxyd- zu seinem Thoroxyd-Ceroxyd-Glühstrumpf (1891) geführt, der die endgültige Form des Gasglühlichtkörpers geblieben ist.

Haitinger war ursprünglich Organiker, ein Schüler Liebens und sein Assistent. Unter beider Namen sind zwölf Abhandlungen erschienen, von denen die Arbeiten über die Chelidonsäure und einige ihrer Derivate hervorzuheben sind. Weitere zehn Arbeiten hat er über verschiedene Gegenstände veröffentlicht. Seine erste Arbeit über Nitrobutylen verfaßte er, als er kaum das 17. Lebensjahr überschritten hatte. Seine wissenschaftliche Tätigkeit fand, mit einer kurzen Unterbrechung, ein Ende, als 1886 Auer ihm die Leitung seiner Fabrik in Atzgersdorf anvertraute. 1888 wurde diese geschlossen, und Haitinger kehrte zu seiner geliebten Wissenschaft zurück und bearbeitete in dieser Zeit die Abschnitte über seltene Erden, Chrom,

Molybdän, Wolfram und Uran für Dammers Handbuch der anorganischen Chemie. Der Gedanke, der ihn, den geborenen Wissenschaftler, verfolgte, war, die Ursachen der Helligkeitsschwankungen der Glühstrümpfe, die offenbar von kleinen Verunreinigungen abhingen, zu ergründen. Bei dieser fleißigen literarischen Arbeit fand er da und dort alte Beobachtungen, die zusammen mit seinen Erfahrungen ihm die Bedeutung der Beobachtung von Lecoq de Boisbaudran aus dem Jahre 1888 über das Leuchten von Aluminiumoxyd, das kleine Mengen von Chromoxyd enthält, offenbarte. Wenige Versuche im Frühjahr 1891 genügten zur grundlegenden Erkenntnis. Er übermittelte sie Auer, der bis zum Herbst desselben Jahres den Thoroxyd-Glühkörper fertigstellte. 1892 übernahm Haitinger wieder die Leitung der Atzgersdorfer Fabrik und hatte die technisch schwere Aufgabe zu lösen, aus Monazitsand das stürmisch gefragte reine Thoroxyd zu schaffen. Aus seinen reichen Erfahrungen über die seltenen Erden hat er nur drei kleine Mitteilungen erscheinen lassen.

Ehrwürdig in seiner Zurückgezogenheit und Bescheidenheit, erfreut sich Haitinger einer besonderen Frische der Erinnerung und des Geistes. Zu seinem 70. Geburtstage den Wunsch auszusprechen, er möge uns aus seinen wertvollen wissenschaftlichen Schätzen noch vieles schenken, ist der beste Wunsch, den wir Ludwig Haitinger darbringen können. D'Ans. [A. 143.]

## Antimon in der Arzneimittelsynthese.

Von Prof. Dr. HANS SCHMIDT, Elberfeld.

(Vorgetragen in der Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie auf der 43. Hauptversammlung des V. d. Ch. zu Frankfurt a. M. am 12. Juni 1930.)

(Eingeg. 24. Juli 1930.)

Nicht selten findet man die Ansicht ausgesprochen, bei der arzneilichen Anwendung des Antimons sei man in der Hauptsache auf den Brechweinstein beschränkt, und die Bemühungen der Arzneimittelsynthese seien nicht recht wesentlich über den Brechweinstein hinausgekommen.

Diese Ansicht hat verschiedene Ursachen. Die Gebiete der Heilkunde, in denen das Antimon in den letzten Jahrzehnten eine so ausgebreitete Anwendung gefunden hat, liegen uns fern. Auch sind die Entdeckungen über die Heilwirkung des Antimons bei tropischen Krankheiten so fundamental, daß sie in ihrer prinzipiellen Bedeutung wohl die anderen Fortschritte in der Anwendungsart des Antimons für den Fernerstehenden überschatten können. Aber diese Fortschritte sind da, sie haben von chemotherapeutischen Forschungen in unserem Lande ihren Ausgangspunkt genommen, und ich bin gern der Aufforderung des Vorsitzenden gefolgt, von der Forschung auf diesem Grenzgebiet zwischen Medizin und Chemie und von ihren praktischen Auswirkungen einiges zu berichten.

Schon einmal, vor 300 bis 400 Jahren, hat das Antimon in der Heilkunde eine außerordentliche Förderung in Deutschland erfahren, zu einer Zeit, als energisch wirkende Metallverbindungen, wie Quecksilber, Kupfer,

Blei, Arsen, Antimon, von Paracelsus und den Paracelsisten gegen den Widerstand der Galenisten in der Heilkunde neu eingeführt wurden und die spagyrische Kunst darangesetzt wurde, diese gefährlichen mineralischen Gifte ihrer Giftigkeit zu berauben und brauchbare Arzneimittel aus ihnen zu machen.

Überschaut man die in den letzten zwei Jahrzehnten gemachten Entdeckungen über die Heilwirkung der organischen Arsenverbindungen, des Antimons, des Wismuts, Golds u. a., so kann man wohl von einem Wiederaufgreifen der damaligen Bestrebungen reden. In einer Schrift aus jener Zeit heißt es vom Arsenik:

„Mein Name heißet Hüttenrauch /  
Und bin ein giftiger böser Schmauch;

— — — — —  
Da aber Ich verlier den Gift /  
Durch Kunst und rechte Handgriff /  
So kan Ich Menschen und Vieh curieren  
Aus böser Kranckheit oftmals führen /  
Doch bereit mich recht / und hab gut acht /  
Daß Du haltst mit mir gute Wacht /  
Sonst bin ich Gift und bleibe Gift /  
Daß manchems Hertz im Leib absticht.“

Was hier als Mahnung für den einzelnen rezeptierenden Arzt und den Apotheker über die Jahrhunderte zu uns

klings, ist wie ein Vorklang dessen, was von dieser Stadt aus vor 20 Jahren in die Welt gedrungen ist. Hier hat Paul Ehrlich das Salvarsan geschaffen, dessen Herstellung nur zentralisiert erfolgen kann, wenn nicht die Gefahren auftreten sollen, vor denen in dem alten Vers gewarnt wird.

Die Stelle stammt aus den Schriften des Basilius Valentinus. Ich will hier nicht auf die Jahrhunderte alten Streitigkeiten eingehen, welche Persönlichkeit oder welche Persönlichkeiten sich unter diesem Pseudonym eigentlich verbergen; trotz wertvoller Beiträge auch in der neuesten Zeit<sup>1)</sup> ist diese Frage noch nicht völlig befriedigend geklärt.

Leider ist dadurch das Interesse der Chemiehistoriker von dem Inhalt der Basilius-Valentinus-Schriften abgelenkt worden. Sie sind im 17. und 18. Jahrhundert in vielen Auflagen verbreitet gewesen. Noch Goethe hat sie, wie wir heute von Herrn Walden gehört haben\*), nach seiner Rückkehr aus Leipzig hier in Frankfurt studiert zugleich mit denen von Paracelsus, Helmont, Welling.

Die für uns bedeutendste der Schriften<sup>2)</sup> iatrochemischen Inhalts ist der „Triumphwagen des Antimonij“ (1604), in dem in einer außerordentlich interessanten Weise beschrieben wird, wie aus dem Erz, dem Grauspießglanz, durch chemische Operationen: Rösten, Verpuffen mit Salpeter, Extraktionen, brauchbare Heilmittel zu machen sind, die je nach der Zubereitung für verschiedene Krankheiten empfohlen werden. Durchdrungen von der Überzeugung: „... Mineralia, quorum summum ac potissimum arcanum in se claudit Antimonium“ (Paracelsus) wird experimentiert in dem Bestreben, sich an die Natur selbst mit der Beobachtung des Spagyrikers zu wenden, unbeschwert von den Regeln der traditionellen Rezeptur. Ich konnte mich beim Studieren der alten Schriften dem Eindruck nicht entziehen, daß damals ein Vorspiel begann zu dem, was heute als Arzneimittelsynthese da ist bzw. in fortschreitender Entwicklung begriffen ist. Nicht als ob damit die Iatrochemie erschöpfend charakterisiert wäre, aber diese eine Seite weist eine gewisse Verwandtschaft mit heute auf. Das Antimon war eines der vornehmlichsten Objekte für die damaligen Bestrebungen (Paracelsus, Suchten, Basilius Valentinus u. a.).

Es ist hier nicht der Ort, auf die alten Anwendungen des Antimons bei der Franzosenkrankheit, bei Lungenkrankheiten u. a. einzugehen, auch nicht auf die erbitterte Bekämpfung der giftigen Antimonverbindungen<sup>3)</sup> — kein Wunder, wenn die Zubereitung eines an sich gefährlichen Mineralstoffes in Hunderte von Händen gelegt war ohne Analysen —, doch ist es notwendig, an die alte Wertschätzung zu erinnern, wenn die Wiederaufnahme dieses Heilmittels zu einer Zeit (von etwa 1910 an) geschildert werden soll, als es in einem führenden Lehrbuch vom Antimon hieß: „Entbehrlich, da es nur ein zwar wirksames, aber unzweckmäßiges Brechmittel, den Tartarus stibiatus, liefert.“

Der Brechweinstein ist eines der wenigen Antimonheilmittel, die aus der alten Apotheke auf uns überkommen sind. Unter den Präparaten, wie Kermes mine-

rale, Goldschwefel, Antimonium diaphoreticum, die per os gegeben wurden, auch als Salben usw., ist der Brechweinstein das einzige in Wasser lösliche und infolgedessen das einzige, das für die medizinische Anforderung nach einem genau dosierbaren, gut resorbierbaren, gelösten Antimonpräparat zu Injektionen verwendbar war. Mit dem Brechweinstein sind die fundamentalen therapeutischen Entdeckungen in der Tropenmedizin gemacht worden, von denen die wichtigsten Etappen herausgegriffen seien.

1907 fanden Plimmer und Thomson, daß Ratten, die mit Trypanosomen infiziert waren, durch Einspritzung von Brechweinstein, wenigstens für eine gewisse Zeit, von den Parasiten befreit werden.

Bald darauf wurde die Beeinflussbarkeit der menschlichen und tierischen Trypanosen (Schlafkrankheit, Tsetsekrankheit) durch Brechweinstein entdeckt (Brodén, Manson, Martin, Holmes, Hornby u. a.).

1913 fand Vianna in Brasilien, daß Hautleishmaniosis durch Brechweinsteineinspritzungen heilbar ist, desgleichen das venerische Granulom.

1915 heilten Christina und Caronia in Neapel den Kala-azar, und im gleichen Jahre Rogers und Muir den Kala-azar im Hauptendemiegebiet Britisch-Indien.

1918 berichteten Christopherson und McDonagh über die Heilbarkeit der ägyptischen Bilharziosis durch Brechweinsteineinspritzungen.

Bemerkenswert ist die spezifische Sicherheit, mit welcher das Antimon auf die meisten dieser Krankheiten wirkt. Gegen Kala-azar ist vor und nachher kein anderes Heilmittel gefunden worden. Bei Kala-azar und bei Bilharziosis ist das chemisch nahe verwandte Arsen ohne Wirkung. Dagegen wird die Schlafkrankheit durch Arsen und durch Antimon, wie ja auch durch andere Heilmittel, am eindrucksvollsten durch Germanin, beeinflusst.

Bemerkenswert ist, daß diese Krankheiten — es sind noch andere, auch inländische Krankheiten dazu gekommen — klinisch und ätiologisch sehr verschieden sind, wie die Übersicht für Tropenkrankheiten auf S. 965 zeigt.

Es liegt nahe, zu fragen, warum bei der ausgedehnten Anwendung, die der wohlfeile und leicht zugängliche Brechweinstein für die tropischen Seuchen gefunden hat, eine Veranlassung vorlag, nach Besserem zu forschen.

Der Ruf nach einem besseren Antimonpräparat ist in immer dringenderer Weise von der Tropenmedizin gekommen. Hunderttausende verdanken dem Brechweinstein Leben und Gesundheit, aber Tausende sind durch ihn schwer geschädigt worden oder sind ihm zum Opfer gefallen.

Vergleichen wir mit dem Arsen, so sind die therapeutischen Fähigkeiten des weinsauren Antimonsalzes in der Tat merkwürdig.

Arsen wäre in seinen einfachen Salzen niemals zu dem souveränen Heilmittel bei Spirochätosen geworden, wie es in den Kohlenstoffarsenverbindungen wie Salvarsan, Spirocid u. a. geworden ist. Man kann sagen, daß in diesen Kohlenstoffarsenverbindungen erst die im Arsen schlummernden ätiologischen Heilkräfte zur vollen Wirksamkeit geweckt sind.

Betrachten wir in der fünften Gruppe des periodischen Systems die vier aufeinanderfolgenden Elemente, die eine besondere Bedeutung für die Therapie haben,

P, As, Sb, Bi,

zu ist zu beachten, daß die Anfangsglieder in ihrer the-

\*) Vgl. diese Ztschr. 43, 792 [1930].

1) Vgl. den Aufsatz von Felix Fritz in Bugge, Das Buch der großen Chemiker. Bd. 1. Verlag Chemie.

2) Die Schriften sind verschiedenartigen Inhalts. Einzelne sind erst in späteren Gesamtausgaben eingefügt, so das Buch „de Macrocsmo“, dem der obige Vers entnommen ist. Gleichwohl konnte die Stelle als charakteristisch angeführt werden.

3) Sticker, Klin. Wchschr. 1926, Nr. 22 u. 23. Haberring, Ther. Ber. 1927, Nr. 11 u. 12.

## Antimon ist spezifisches Heilmittel bei:

	Name der Krankheit	Verbreitung	Klinische Hauptmerkmale	Erreger	Übertragung
Protozoen- krankheiten	Kala-azar tropische Splenomegalie	Mittelmeergebiet, Asien	Fieber, Milz- und Leber- schwellung, Blutungen, Cachexie	Leishmania donovani und tropica	Phlebotomus sp.
	Orientbeule (Haut- und Schleimhaut- leishmaniose)	Mittelmeergebiet, Asien, Südamerika (böartige Form)	Hautknoten und Ge- schwüre, Schleimhaut- geschwüre		
	Schlafkrankheit des Menschen	Tropisches Afrika	Fieber, Drüenschwel- lungen, Lähmungen, Cachexie, Erregungs- zustände, Schlafsucht	Trypanosoma gambiense (und rhodesiense)	Glossina palpalis Glossina morsitans
	Tierische Trypa- nosomenkrank- heiten (Nagana-Gruppe, Surra, Durine, Mal de Caderas)	a) Nagana-Gruppe und Verwandte: tropisches Afrika; b) Surra: Afrika, Asien; c) Durine: alle Erdteile; d) Mal de Caderas: Süd- und Mittelamerika	Fieber, Drüenschwel- lungen, Ödeme, Cachexie, Lähmungen	Tryp. brucei (a) Tryp. evansi (b) Tryp. equiperdum (c) Tryp. equinum (d)	Versch. Glossinen (Tsetsefliegen), z. B.: Glossina morsitans Glossina pallicera Tabanus sp. (Überträger d. Surra)
Bakterielle Krankheit	Venerisches Granulom	Asien, Australien, Süd- seegebiet, Süd-, Mittel- und Nordamerika	Granulierende Geschwüre der Genital- und After- gegend	Kapselbakterien = Calymmatobacterium granulomatis.	Geschlechtsverkehr
Wurm- krankheiten	Bilharziakrank- heiten (Schistosomiasis)	Afrika, Südamerika, Kleinasien, Ostasien	Gewebswucherungen, Erkrankungen im Uro- genital- und Verdauungs- system	Schistosomum mansoni, Schistosomum haema- tobium, Schistosomum japonicum	Parasiten aus infizier- ten Schnecken durch- dringen beim Baden die Haut
	Clonorchis- krankheit	Ostasien	Leberkrankheit	Clonorchis sinensis	Genuß von Fischen, die durch Schnecke infiziert sind.
Die Wirkung auf Dracunculus medinensis gilt als sehr zweifelhaft					

Nach einer Tafel<sup>4)</sup> von Prof. M. Mayer, Tropeninstitut, Hamburg. (Gekürzt.)

reapeutischen und auch rein pharmakologischen Wirkung stark beeinflußt sind durch die Form, durch die Verbindungen, durch die Oxydationsstufe, in denen sie angewendet werden. Man vergleiche den roten und andererseits den weißen Phosphor, den Phosphorwasserstoff und wieder die Phosphorsäure bzw. ihre Salze. Man vergleiche die außerordentlich wenig giftigen aliphatischen Arsinsäuren mit den furchtbar giftigen, als Gaskampfstoffe verwendeten dreiwertigen Kohlenstoffarsenverbindungen und in therapeutischer Hinsicht die als Roborantia verwendeten Arsensalze und aliphatischen Arsinsäuren mit dem ätiologisch wirksamen Salvarsan.

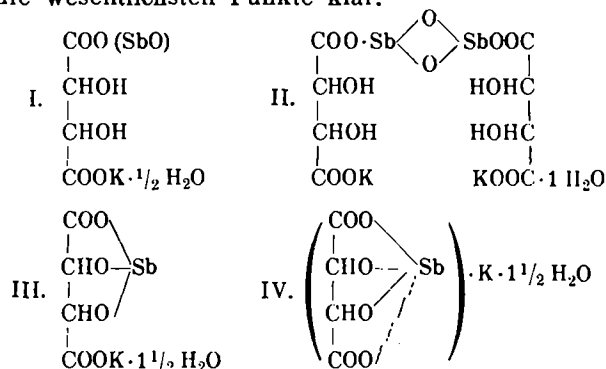
Beim Wismut, dem Endglied der Reihe, sind die Unterschiede der verschiedenen Verbindungen hinsichtlich ihrer Wirkung nur gering. Antimon nimmt eine Mittelstellung ein, es kann schon in einfachen Salzen eine ausgeprägte ätiologische Heilwirkung entfalten, aber diese Wirkung ist darüber hinaus differenzierbar. Man ist in der Lage, durch chemische Variationen die Toxizität zu steigern und herabzusetzen, die therapeutische Wirkung qualitativ und quantitativ zu beeinflussen.

Die Entdeckung des Tartarus stibiatus wird Adrian von Mynsicht (1631) zugeschrieben. Aus seiner umständlichen Vorschrift entwickelte sich langsam die übliche Herstellungsmethode des Arzneibuches. Auch in den sogenannten Brechkelchen — Gefäßen aus Antimon, in denen man weinsteinreichen Wein stehen ließ — war schon antimonweinsaures Kalium gelöst enthalten.

Die gebräuchliche Konstitutionsformel ist ein Hindernis für unsere Betrachtungen, wir müssen uns daher mit der Zusammensetzung beschäftigen.

<sup>4)</sup> Für die Überlassung dieser Tafel zum Abdruck spreche ich auch an dieser Stelle Herrn Prof. M. Mayer meinen verbindlichsten Dank aus.

Während für andere Tartrate, wie die kupferweinsäuren Salze, dem Stand des Wissens entsprechende Formeln angegeben werden, findet sich für den Brechweinstein, der ja als Beizmittel ein technisch wichtiges Produkt ist, in neuen und neuesten chemischen Lehrbüchern noch die alte Formel, welche die Eigenschaften nicht zum Ausdruck bringt. Studiert man die Literatur, so findet man, daß die Frage der Konstitution seit Jahrzehnten erörtert und viel Material zusammengetragen ist, neue Formeln aber nur mit Vorbehalten zur Diskussion gestellt werden. Vielleicht ist das der Grund, daß die Autoren sich schwer entschließen können, mit der veralteten Formel im Lehrbuch aufzuräumen. Das Problem ist bei der Verbindung aus antimoniger Säure und saurem weinsäurem Kali tatsächlich schwieriger als bei den Tartraten der basischen Metalloxyde, doch sind die wesentlichsten Punkte klar.



Die alte Formel I bzw. II, in denen SbO als basischer Rest an die Carboxylgruppe gebunden ist, wird vor allem zwei Tatsachen nicht gerecht: 1. dem Fehlen der Hydrolyse beim Auflösen in Wasser; durch Bindung an die Carboxylgruppe ist das nicht erklärt;

2. verliert der kristallisierte Brechweinstein außer dem  $\frac{1}{2}$  Mol.  $\text{H}_2\text{O}$  auf 1 Atom Sb, das bei  $100^\circ$  oder langsam bei gewöhnlicher Temperatur abdissoziiert, beim höheren Erhitzen noch mehr Wasser, und zwar noch ein weiteres Molekül, ohne daß Zersetzung eintritt. Die anhydrierte Verbindung zieht mit Begierde etwa 1 Mol. Wasser wieder an.

Alle neueren Autoren sind sich darin einig, daß die Alkoholgruppen an der Bindung beteiligt sein müssen. Schon Glycerin vermag ja die Hydrolyse von Antimon-salzen bis zu einem gewissen Grade zu hemmen. Hale schloß sogar die zweite Carboxylgruppe von der Bindung des Antimons aus. Daß sie aber auch beteiligt ist, ergibt sich z. B. aus folgendem Versuch: Hat man die zweite Carboxylgruppe neutralisiert, so geht — wenn man Ammoniak verwendet — gleichzeitig mit der Aufnahme von Antimonoxyd beim Kochen Ammoniak fort.

Die meisten der neuen Bearbeiter stimmen darin überein, daß das Antimon an die Alkoholgruppen und an die Carboxylgruppe gebunden ist. Eine entsprechende Formel soll auf Schiff zurückgehen. Offenbar ist der Brechweinstein den Komplexsalzen, wahrscheinlich den inneren Komplexsalzen zuzuzählen, wie es von Rosenheim und Vermehren<sup>5)</sup> vermutungsweise ausgesprochen ist.

Die Formel II bzw. III bringt in einer für unsere Betrachtung genügenden Weise zum Ausdruck<sup>6)</sup>, daß wir es mit einer Komplexverbindung zu tun haben.

Die wässrige Lösung des Brechweinsteins reagiert sauer ( $\text{pH}$  etwa 4,5), wenn auch nicht so sauer, wie eine Weinsteinlösung. Die Angabe, daß die Lösung keine Hydrolyse erleidet, ist dahin einzuschränken, daß nach Leitfähigkeitsmessungen (Hädrich) doch eine schwache Hydrolyse eintritt, die beim längeren Stehen sich in einer Trübung bemerkbar machen kann. Zusatz von Alkali oder Säure fällt Antimonoxyd aus. Diese Fällung tritt auch mit Natriumbicarbonat ein. Es gelingt nicht, eine Brechweinsteinlösung unzersetzt zu neutralisieren.

Aus diesen Eigenschaften folgern die Nachteile, die sich bei der Anwendung des Brechweinsteins in der Therapie herausgestellt haben.

Der Brechweinstein wirkt reizend auf das Körpergewebe, einmal durch seine saure Reaktion, dann dadurch, daß das Molekül bei dem  $\text{pH}$  der Gewebsflüssigkeiten nicht beständig ist, sondern zerfällt. Daher führt die Applikation auf die Haut zu schmerzhaften Pusteln (Pockensalbe), die subcutane oder intramuskuläre Injektion zu schmerzhaften Gewebsreizungen, häufig Nekrosen. Die Verabreichung per os ist durch die Brechwirkung beschränkt. Man ist daher ausschließlich auf die Injektion der Lösung in die Vene<sup>7)</sup> angewiesen, doch ist nach dem Ausgeführten klar, daß das Molekül auch unter den  $\text{pH}$ -Verhältnissen des Blutes nicht bestehen kann, sondern zerlegt wird. Auch hat jedes Eindringen

der Lösung in das perivenöse Gewebe schmerzhaftes Gewebszerstörungen zur Folge.

Die ausgedehnte Anwendung brachte eine genaue Kenntnis der Nebenwirkungen und präziserte mehr und mehr die Aufgabe, die zu lösen war. Zu allererst mußte ein bei neutraler Reaktion beständiges Präparat gesucht werden, bei dem auch die intramuskuläre und subcutane Injektion möglich ist, und das im Körpergewebe nicht sogleich zerlegt wird. Die toxischen Nebenwirkungen, von Nausea, Erbrechen, Hustenanfällen nach der Injektion angefangen, bis zu ernsteren Symptomen wie Lungenkomplikation — nach Napier verursacht durch Absetzen von Antimonoxyd in den Lungencapillaren —, Herz- und Leberschädigungen, mußten ausgeschaltet werden, vor allem die gefürchteten unberechenbaren Todesfälle. Eine Herabsetzung der Dauer der langen Injektionskur war wünschenswert. Endlich war es für die tropischen Verhältnisse wünschenswert, eine haltbare Injektionslösung in der Hand zu haben, die sich nicht wie die Brechweinsteinlösung mit der Zeit verändert und toxischer wird.

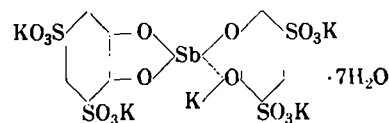
Mit dem Brechweinstein haben die Iatrochemiker einen interessanten Weg beschritten, das Antimon durch Komplexbildung in eine lösliche Form zu bringen. Aber der Weinstein ist ein zu schwacher Komplexbildner für Antimon, das in dreiwertiger Form selbst nur geringe komplexbildende Eigenschaften einbringt, viel geringer z. B. als Wismut. Ein Fortschreiten auf diesem Weg heißt einen stärkeren organischen Komplexbildner suchen.

Versetzt man die zwei benachbarten Hydroxylgruppen der Weinsäure an den Benzolkern<sup>8)</sup>, so kommt man zu dem Brenzcatechin, das als starker Komplexbildner für Metalle bekannt ist (Weinland, Rosenheim u. a.).

Mit Antimonoxyd bildet Brenzcatechin und ebenso Pyrogallol Verbindungen im Verhältnis 1:1, die von Causse beschrieben sind und wegen ihrer Schwerlöslichkeit von Feigl zur analytischen Bestimmung des Antimons herangezogen worden sind.

Eine Löslichmachung ist zu erreichen z. B. durch Einführung von Sulfosäuregruppen. Mit der Brenzcatechindisulfosäure bzw. ihrem Kaliumsalz bildet Antimonoxyd unter Mitwirkung von Kalilauge ein sehr stabiles inneres Komplexsalz, das die gesuchten Eigenschaften hat. Es ist mit neutraler Reaktion in Wasser löslich, die wässrige Lösung ist haltbar, läßt sich unzersetzt sterilisieren, wird weder durch Alkali noch durch Säure ausgefällt.

Die Zusammensetzung entspricht der Formel:



Kalium-antimon-III-bisbrenzcatechin-disulfonsaures Kalium (661).

Hier ist im Gegensatz zu den Causse-Feiglschen Brenzcatechinverbindungen 1 Atom Antimon an 2 Mol. des Komplexbildners gebunden. Daß auch Brenzcatechin selbst unter bestimmten Bedingungen Verbindungen des gleichen Typus zu bilden vermag, zeigte das inzwischen von Rosenheim und Bulgrin<sup>9)</sup>

<sup>8)</sup> Auf die Versuche mit anderen aliphatischen Antimonverbindungen kann ich hier nicht eingehen, vgl. Uhlenhuth, Kuhn und Schmidt, Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene 1925, 634. Auch die Antimonverbindungen aliphatischer Thio-säuren sind verschiedentlich versucht worden.

<sup>9)</sup> Ber. Dtsch. chem. Ges. 58, 893.

<sup>5)</sup> Ber. Dtsch. chem. Ges. 57, 1342.

<sup>6)</sup> Formel III und IV sind in einer Publikation von Uhlenhuth, Kuhn und mir im Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 1925, 634, bereits verwendet. Die weitere Präzisierung der Formel, wobei auch die interessanten Wasserbindungsverhältnisse, die Dissoziation usw. berücksichtigt sind, wäre wünschenswert. In der Literatur ist bereits viel Material angehäuft. Vielleicht sind die Formeln II und III zu vervielfachen.

<sup>7)</sup> Die erste intravenöse Injektion des Brechweinsteins soll von einem Regimentschirurgus Friedrich Wilhelms I. ausgeführt worden sein. Er wollte mit dieser ultima ratio einen großen Grenadier zum Erbrechen bringen, dem ein Knochen in der Speiseröhre steckengeblieben war. Er hatte Erfolg, der Mann wurde gerettet. (Nach Sachs.)

beschriebene Ammonium-antimon<sup>III</sup>-dibrenzcatechinat  $\text{NH}_4(\text{Sb}[\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2]_2)$ .

Bemerkenswert ist ferner, daß hier nicht wie beim weinsauren Komplexsalz eine Säuregruppe an der Bindung des Antimons beteiligt ist, sondern lediglich die benachbarten Hydroxyle. Die Verstärkung der komplexbildenden Funktion der beiden Hydroxylgruppen ist nicht allein auf Rechnung des Benzolkerns zu setzen, sondern indirekt auch den beiden Sulfogruppen zuzuschreiben. Ammonium-antimon<sup>III</sup>-brenzcatechinat wird im Gegensatz zu unserem Komplexsalz durch Säuren unter Ausscheidung von Antimonoxyd zerlegt. Außerdem haben die Sulfogruppen noch die Funktion, das Brenzcatechinmolekül physiologisch indifferent zu machen.

Die Verbindungen dieser Reihe wurden von Uhlenhuth und Kuhn chemotherapeutisch bei experimenteller Trypanosomeninfektion geprüft. Einer gemeinschaftlichen Publikation<sup>10)</sup> entnehme ich folgende Daten (gekürzt):

Heilversuche bei Mäusedurine  
(einmalige Dosis, intraperitoneal verabreicht).

Präparat	% Sb <sup>III</sup>	Dos. let. in mg	mg Sb in Dos. let.	Dos. tryp. in mg	mg Sb in Dos. tryp.	Dos. cur. in mg	mg Sb in Dos. cur.
Tartarus stibiatus	36,5	0,8—1	0,29— 0,37	0,4 schlecht vertragen 3 Std.	0,14		
Antimosan (661)	12,5	8	1	1 3 Std.	0,12	2 3 Std.	0,25

Wie man sieht, liegt beim Brechweinstein die trypanozide Dosis sehr nahe an der letalen, auch treten fast immer Rezidive ein, es gelingt in den seltensten Fällen, eine Maus mit Brechweinstein wirklich zu heilen. Dagegen haben Uhlenhuth und Kuhn mit Antimosan wirklich die Mäusetrypanosomiasis ohne Rezidiv sicher heilen können (Dosis curativa), und zwar mit einer gut vertragenen Dosis.

Es ist beachtenswert und übertraf unsere Erwartungen, daß eine ausgesprochene Steigerung des chemotherapeutischen Index, wie sie Ehrlich bei den Kohlenstoff-Arsen-Verbindungen gefunden hat, hier durch systematische Steigerung der Komplexverbindung erreicht wurde.

Man konnte von dem Präparat 661 für die Anwendung am Menschen erwarten, daß es mindestens die Heilwirkung des Brechweinsteins entfalten, aber ohne Nekrosenbildung reizlos in den Muskel injizierbar sein würde, und daß die Nebenwirkungen des Tartarus stibiatus zum mindesten erheblich herabgesetzt sein würden.

Die Erfahrungen, die in der Tropenmedizin mit dem „Antimosan“ gemacht wurden, haben diese Erwartungen bestätigt, nicht nur bei natürlichen Trypanosen, wie z. B. der Tsetsekrankheit der Rinder, sondern auch bei Bilharziosis, Kala-azar usw.

Als aber im Auftrag der ägyptischen Regierung, die zur Behandlung der Bilharziaseuche eine bessere Darreichungsform des Antimons suchte, das Antimosan von Khalil eingehender geprüft wurde, stellte sich in Übereinstimmung mit andernorts inzwischen gemachten Erfahrungen heraus, daß es hinsichtlich der Nebenwirkungen noch nicht die Forderungen erfüllte, welche für eine Massenbehandlung zu stellen waren: Die intra-

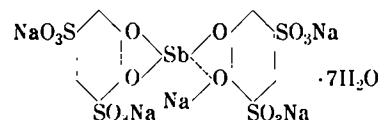
muskuläre Injektion erwies sich als nicht so schmerzlos, daß ganz auf die intravenöse Gabe verzichtet werden konnte. Nebenwirkungen wurden beobachtet, so auf das Herz. Sogar bedrohliche Erscheinungen wurden in einzelnen Fällen gemeldet, es schienen die unberechenbaren toxischen Wirkungen des Brechweinsteins zwar eingedämmt, aber nicht ganz beseitigt zu sein.

War bisher die Auswertung des Antimosans eine eigentlich chemotherapeutische — im Tierheilversuch — gewesen, so wurde die nach diesen klinischen Beobachtungen sich ergebende Aufgabe insbesondere im Zusammenwirken von Pharmakolog und Chemiker gelöst, und zwar im Werk Elberfeld der I. G. Farbenindustrie in Verbindung mit der Bilharziaforschungsabteilung des Gesundheitsamts der ägyptischen Regierung.

In fruchtbarer Zusammenarbeit wurde eine ganze Reihe von Faktoren ermittelt. Es hatte sich unter Mitberücksichtigung der beim Brechweinstein gemachten klinischen Erfahrungen ergeben, daß gewisse, an sich geringfügig erscheinende Faktoren in einer gleichsam katalytischen Weise toxische Wirkungen des Antimons auslösen können, in unberechenbarer Weise. Als solche nenne ich die Qualität des Wassers — der vielfach bezweifelte bakterielle „Wasserfehler“ Ehrlichs ist auch bei Brechweinstein in Ägypten festgestellt. Spuren von Blei haben sich beim Tartarus stibiatus in Ägypten als Toxizitätserhöhend gezeigt.

Als eine Hauptquelle der Nebenwirkungen wurde das Kalium erkannt, das im Alt-Antimosan enthalten ist. Weese, Elberfeld, bestätigte in Tierversuchen, daß das alte Kaliumantimosan den Kreislauf deutlich beeinflusst, eine Wirkung, die er bei dem entsprechenden Natriumsalz experimentell nicht mehr feststellen konnte.

Es resultierte schließlich eine Injektionslösung Sdt. 91, eine 6,3%ige Lösung des Natrium-antimon<sup>III</sup>-bisbrenzcatechindisulfonsauren Natriums,



in pH und Isotonie den Gewebsflüssigkeiten angepaßt, mit welcher von Khalil, F. M. Peter<sup>11)</sup> u. a. die mühevollen und schwierigen Aufgabe der Herausarbeitung eines sicheren Schemas für die Massenbehandlung der Bilharziosis in Ägypten gelöst werden konnte.

Aus einer vergleichenden Prüfung an je 1000 Patienten einerseits mit Tartarus stibiatus, andererseits mit Sdt. 91<sup>12)</sup> ergab sich, daß die intramuskuläre Injektion schmerzlos ist, daß die Nebenerscheinungen fehlen bzw. auf ein unwesentliches Minimum herabgedrückt sind, ferner, daß die Dauer der Injektionskur von 29 Tagen (Tart. stib.) auf 19 Tage abgekürzt wird. Sdt. 91 wird daher in den ägyptischen Bilharziaspitalen eingeführt, und zwar unter dem Namen Fuadin (Neo-Antimosan).

Während so das Problem einer brauchbaren Anwendungsform des dreiwertigen Antimons für die Behandlung der Bilharziosis als gelöst zu betrachten ist, und das gleiche für andere Indikationen des Antimons gilt, ich nenne nur die Tsetsekrankheit der Rinder, hat sich die merkwürdige Tatsache herausgestellt, daß bei anderen Krankheiten andersartige Verbindungen des Antimons weitaus besser wirken.

<sup>11)</sup> Dtsch. med. Wochschr. 1929, 1125. Peter, Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene Bd. 33 [1929], Beiheft 3.

<sup>12)</sup> Khalil u. Betache, Lancet v. 1. Februar 1930.

<sup>10)</sup> Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene 1925, 634.

Im folgenden sei der Weg geschildert, der zur Auf-  
findung der Antimonmittel für die Behandlung des  
Kala-azar geführt hat.

Außer dem Weg der Komplexbildung, den wir eben  
vom Brechweinstein zum Fuadin verfolgt haben, sind  
zwei wichtige weitere, beim Antimon angewendete  
arzneimittelsynthetische Methoden die Oxydation  
zum fünfwertigen Antimon und die Bindung  
an Kohlenstoff.

Welche Bedeutung die Oxydation für die biologische  
Wirkung des Antimons hat, sowohl für die Entgiftung  
als auch für die therapeutische Funktion, das haben  
schon die Iatrochemiker herausgefunden.

Vom Arsen sagt Paracelsus (Sieben Defen-  
siones):

„Ob gleichwohl ein Ding Gift ist, es mag in kein  
Gift gebracht werden. Als ein Exempel von dem Ar-  
senico, der der höchsten Gift eins ist, und ein drachma  
ein jegliches Roß tötet: feure ihn mit sal nitri, so ist  
es kein Gift mehr.“

Auch beim Antimon spielen in den alten Vorschrif-  
ten Oxydationsmethoden eine wesentliche Rolle. Das  
Rösten des natürlichen Antimontrisulfids, des Grauspieß-  
glanzes an der Luft führt zwar nur zu einem teilweisen  
Ersatz des Schwefels durch Sauerstoff (Vitrum anti-  
monii), nicht zu fünfwertigem Antimon, aber man  
wußte, daß durch wiederholtes Verpuffen mit Salpeter  
oder durch Behandlung mit aqua fortis (Salpetersäure),  
schon von Basilius Valentinus beschriebene  
Operationen, dem Antimon die brechenenerregende Wir-  
kung — per os gegeben — genommen wurde, auch daß  
die therapeutischen Eigenschaften modifiziert werden,  
man kommt zu den verschiedenen Zubereitungen von An-  
timonium diaphoreticum, wie sie später genannt wurden.

Die neuere Forschung hat die erhebliche Herab-  
setzung der Giftigkeit des Antimons durch die Über-  
führung in die fünfwertige Oxydationsstufe bestätigt  
bzw. neu gefunden. Andererseits haben sich anorga-  
nische fünfwertige Antimonverbindungen bei experi-  
menteller Trypanosomeninfektion so gut wie ganz un-  
wirksam gezeigt. (Kolle.)

Dagegen wurden in den Kohlenstoff-Antimon-Ver-  
bindungen wirksame fünfwertige Antimonverbindungen  
gefunden.

Mit der Bindung an Kohlenstoff tritt ein neueres  
arzneimittelsynthetisches Prinzip hinzu, das bei vielen  
Elementen angewendet ist und beim Arsen zu ganz be-  
sonderen Erfolgen geführt hat.

Um den aromatischen Arsenverbindungen analoge  
aromatische Antimonverbindungen zu synthetisieren,  
stehen uns nur wenige Methoden zur Verfügung, für  
arzneilich brauchbare nur eine einzige: die Diazo-  
synthese, die in der Chemischen Fabrik von Heyden von  
mir gefunden wurde. Viele Hundert organischer Anti-  
monverbindungen wurden hergestellt und in einer über  
viele Jahre ausgedehnten fruchtbaren Zusammenarbeit  
von Uhlenhuth und Kuhn chemotherapeutisch ge-  
prüft. Man erhält durch die Bindung des Antimons an  
Kohlenstoff Verbindungen fast vom Charakter eines  
Gaskampfstoffs bis zu nahezu ungiftigen Verbindungen,  
andererseits von stark trypanoziden bis zu Verbindun-  
gen, die im Tierexperiment an der Maus wirkungslos  
waren. Das dem Salvarsan analoge Dioxydiamino-stibi-  
benzol erwies sich als labil; ich beschränke mich hier  
auf die Kohlenstoffverbindungen des fünfwertigen Anti-  
mons, die Stibinsäuren, welche im Gegensatz zur Anti-  
monsäure lösliche Natriumsalze bilden und größtenteils  
als solche geprüft wurden.

Der schon zitierten gemeinschaftlichen Publikation  
mit Uhlenhuth und Kuhn entnehme ich folgende  
Angaben (gekürzt):

Heilversuche bei Mäusedurine  
(einmalige Dosis, intraperitoneal verabreicht).

Präparat	% SbV	Dos. let. in mg	Dos. let. mg Sb in mg Dos. let.	Dos. tryp. in mg	Dos. tryp. mg Sb in mg Dos. tryp.	Dos. saepe cur.	Dos. saepe mg Sb in mg Dos. saepe	Dos. cur. in mg	Dos. cur. mg Sb in mg Dos. cur.
phenyl- stibin- saures Natr.	40	2-3	0,8- 1,2	1 schlecht vertragen 1-2 Tage	0,4				
p-chlor- phenyl- stibin- saures Natr.	35	1	0,35	(0,5 keine Wirkung, schlecht vertragen)					
Stibenyl, p-acetyl- aminophe- nylstibin- saures Natr.	33	12	4	3 1-2 Tage	0,99	5 1-2 Tage	1,6	7 ganz gut vertragen 3 Std. bis 1 Tag	2,3
m-acetyl- aminophe- nylstibin- saures Natr.	33	8	2,7	5 1 Tag	1,6				
p-diacetyl- diamido- diphenyl- stibinsäures Natr.	24	4	1	(3 keine Wirkung, schlecht vertragen)					
p-urethano- phenyl- stibin- saures Natr.	34	5	1,7	1,5 mäßig vertragen 2 Tage	0,51	2 schlecht vertragen Tage	0,7		
p-Amino- phenyl- stibinsäure Aminsalz (693)	40	8	3,2			5 schlecht vertragen 2 Tage	2		
Stibosan*) (471) m-chlor- p-acetyl- aminophe- nylstibin- saures Natr.	31	5	1,55	1 1-3 Tage	0,31	2 mäßig vertragen 2 Tage	0,62		

\*) Stibosan, vom Stibenyl durch ein Chloratom in meta-Stellung zum  
Antimonrest unterschieden, zeichnet sich im Tierversuch durch starke  
Wirkung bei Kaninchensyphilis (Uhlenhuth und Seiffert) und bei  
Recurrans (Schöcherdt) aus. Auch vermag es nach Schnitzer  
Trypanosomen zu beeinflussen, die gegen Brechweinstein, Antimosan und  
Stibenyl gefestigt sind.

Die Toxizität und die Wirksamkeit variieren mit der  
Art und der Stellung der Substituenten, mit der Zahl  
der Benzolkerne in einer sehr beträchtlichen Weise.

Bemerkenswert ist, daß bei diesen fünfwertigen  
Antimonverbindungen die Wirkung bis auf mehrere  
Tage verzögert ist, was auf eine indirekte Wirkung  
schließen läßt. Dreiwertiges Antimon (Brechweinstein,  
Antimosan) läßt die Trypanosomen in wenigen Stunden  
aus dem Blut verschwinden (vergl. die erste Tabelle).

Unter diesen stibinsäuren Salzen befinden sich  
solche, die im Gegensatz zu den anorganischen fünf-  
wertigen Antimonsalzen eine starke trypanozide Wir-  
kung zeigen. Überträgt man die Annahme von Ehr-  
lich, Voegtlin u. a., daß fünfwertiges Arsen im  
Körper zu dreiwertigem reduziert wird, auf Antimon,  
so könnte ein Zusammenhang mit der Tatsache be-  
stehen, daß die organischen Stibinsäuren viel leichter  
reduzierbar sind als die Antimonsäure, wie ich in Ver-  
gleichsversuchen mit schwefliger Säure nachweisen  
konnte<sup>13)</sup>.

<sup>13)</sup> Klin. Wchschr. 1923, 252.

Praktische Anwendung haben verschiedene Derivate der p-Aminophenylstibinsäure gefunden.

Der therapeutische Fortschritt bei Kala-azar sei durch die nachfolgende Tabelle illustriert:

	Zahl der Injektionen	Länge der Kur	Heilungsprozent-satz %	Mor-talität %
ohne Behand-lung:			5—10	90—95
1. Tart. stib. (Sb <sup>III</sup> ) . . . . .	30—40 jeden 2. Tag	10 Wochen	80	
2. Stibosan (Sb <sup>V</sup> ) u. a. . . .	12 jed. 2. Tag	3 Wochen	90	
3. Neostibosan (Sb <sup>V</sup> ) . . . . .	8 täglich	8 Tage	98	

Die erste Etappe (Brechweinstein) zeigt den Segen, den die Antimontherapie überhaupt bei Kala-azar gebracht hat, gegen den man vorher machtlos war.

Die zweite Etappe zeigt den Fortschritt in der Abkürzung der Behandlungsdauer, den höheren Heilungsprozent-satz, dazu kommt die Einschränkung der Nebenwirkungen, was die Tabelle nicht zeigen kann.

Stibosan und sein Vorläufer, das Stibenyl, sind aus den Untersuchungen von Uhlenhuth, Kuhn und mir hervorgegangen. Stibenyl (p-acetylaminophenylstibinsaures Natrium) wurde 1915 von Caronia in Italien angewendet, wo der Kala-azar hauptsächlich Kinder befällt, bei denen die intravenöse Injektion des Tartarus stibiatus oft technisch unmöglich ist.

Stibosan (p-acetyl-m-chlorphenylstibinsaures Natrium) wurde von Napier, dem Kala-azar-research-worker des Tropeninstituts in Kalkutta, erprobt<sup>14)</sup>. Die „pentavalent antimony compounds“ wurden bald Gegenstand intensivsten Interesses in Britisch-Indien. Die hervorragenden medizinischen Kräfte und Einrichtungen mitten im Sitz der Endemie ermöglichten es, therapeutische Auswertungen mit einer Exaktheit und in einem Maßstab durchzuführen, wie es als vorbildlich bezeichnet werden kann.

Bei dieser Prüfung ergab sich, daß die fünfwertigen Antimon-Kohlenstoff-Verbindungen wichtige therapeutische Vorzüge haben (s. Tabelle): Verkürzung der Behandlungsdauer, Erhöhung des Heilungsprozent-satzes, bessere allgemeine und örtliche Verträglichkeit.

Neben dem Stibosan war eine Anzahl ähnlicher stibinsaurer Salze erschienen, Derivate der p-Aminophenylstibinsäure, größtenteils in Indien selbst hergestellt. Der Indier Brahmachari stellte das Ureastibamine durch Einwirkung von Harnstofflösung auf p-Aminophenylstibinsäure her<sup>15)</sup>, weitere Präparate sind Stiburea, Novostiburea, Aminostiburea, Stibamineglucosid u. a. Nach den eingehenden vergleichenden Versuchen Napiers sind diese Präparate therapeutisch etwa gleichwertig<sup>16)</sup>.

Die Vorteile der „pentavalent antimony compounds“ wurden als genügend erachtet, um den wirtschaftlichen

<sup>14)</sup> Napier, Ind. Med. Gaz. 1923, Nr. 12; Indian Journ. med. Res. 1926, Nr. 2.

<sup>15)</sup> Die Konstitution dieses Präparats ist nicht geklärt. Brahmachari (A treatise on Kala-azar, London 1928) hielt es anfangs für ein Harnstoffsalz der p-Aminophenylstibinsäure, später für das Ammoniumsalz einer Carbaminophenylstibinsäure. Letztere Verbindung habe ich aus p-Carbaminodiazobenzol und Antimonoxyd hergestellt, sie hat andere Eigenschaften als Ureastibamine und ist nach dem Befund Roehls bei Hamster-Kala-azar unwirksam.

<sup>16)</sup> Napier, Kala-azar, London 1927.

Unterschied gegenüber dem wohlfeilen Brechweinstein aufzuwiegen. Ähnlich wie bei der ägyptischen Bilharziasis ist es auch in Indien die ärmste Bevölkerung, die vom Kala-azar befallen wird — die Kranken in den Provinzen Bengal und Assam werden auf mehrere Millionen geschätzt —, so daß wirtschaftliche Faktoren eine große Rolle spielen.

So erheblich somit das praktische Ergebnis der chemotherapeutischen Arbeiten über die organischen Antimonverbindungen war, so war dieser Erfolg für die Arbeiter in Deutschland doch mehr ein idealer, da die größte Verbreitung in Indien nicht das Stibosan, sondern das Ureastibamine gefunden hatte.

Um so erfreulicher war es, als von Napier das Ersuchen kam, an Verbesserung der „pentavalent antimony compounds“ weiter zu arbeiten. Dieses Ersuchen führte zu einer Zusammenarbeit zwischen Dr. Napier und der I.G. Farbenindustrie A.-G., Elberfeld, wo ich zu diesem Zeitpunkte die Arbeit fortsetzen konnte.

Mehrjährige Erfahrungen in Indien hatten gezeigt, daß die bisherigen stibinsäuren Salze noch Mängel aufwiesen. Wünschenswert war, daß der Heilungsprozent-satz über 90% gesteigert wurde, daß Nebenerscheinungen (Erbrechen, Gelbsucht nach der Behandlung, anaphylaktische Reaktionen usw.) abgestellt wurden.

Die genannten Präparate waren in der Aminogruppe substituierte Abkömmlinge der p-Aminophenylstibinsäure. Die Aminophenylstibinsäure selbst war wegen der Labilität ihres Natriumsalzes 1913 von Uhlenhuth und mir wieder verlassen worden. Endlich war es gelungen, im Diäthylaminsalz ein verhältnismäßig haltbares Salz (693) herzustellen, das Napier hochwirksam, aber noch nicht frei von toxischen Nebenwirkungen gefunden hatte. Im Heilversuch bei Trypanosomen hatte diese Verbindung keine besonderen Vorzüge vor Stibenyl und Stibosan gezeigt.

Hier scheiden sich also Trypanosomenexperiment und der Kala-azar. Das ergab sich immer klarer bei der Arbeit an der Entgiftung und Stabilisierung von 693 in Gemeinschaft mit Eichholtz, dem damaligen Leiter des pharmakologischen Laboratoriums, und Roehl, den früh verstorbenen Leiter des chemotherapeutischen Laboratoriums in Elberfeld.

Chemisch liegt der Weg von 693 zu 693 b (Neostibosan), die letzte Etappe in obiger Tabelle, auf kolloidchemischem und komplexchemischem Gebiet. An Phenylstibinsäure und einigen ihrer Derivate habe ich früher<sup>17)</sup> gezeigt, wie die Neigung der Antimonsäure, Isopolysäuren zu bilden<sup>18)</sup>, bei ihren Arylderivaten in einer dem Experiment viel besser zugänglichen Weise zutage tritt. Dieses Verhalten ermöglicht bei dem p-aminophenylstibinsäuren Diäthylamin in interessanter Abwandlung die Darstellung von Modifikationen mit sehr stark herabgesetzter Giftigkeit. Es ist also in dem 693 b, dem Neostibosan, ein weiteres arzneimittelsynthetisches Prinzip hinzugetreten.

Die Ergebnisse von Eichholtz und Roehl zeigt folgende Tabelle<sup>19)</sup> im Vergleich zum Tartarus stibiatus:

Dosis tolerata pro 20 g Maus bei subcutaner Injektion:

Tart. stib. (36,6% Sb) . . . . .	0,4 mg = 0,15 mg Sb
693 (40% Sb) . . . . .	7 mg = 2,6 mg Sb
693 b Neostibosan (42% Sb) . . . . .	40 mg = 16,8 mg Sb

<sup>17)</sup> LIEBIGS Ann. Bd. 420 [1920] und 422 [1922].

<sup>18)</sup> Vgl. Lottermoser, Ztschr. Elektrochem. 1927, 514.

<sup>19)</sup> Gekürzt entnommen aus Schmidt, The Pentavalent Antimony compounds in Tropical Medicine Ind. Med. Gaz. 1928, Nr. 11.



Wie man sieht, eine außerordentliche Entgiftung. Aber die Wirkung bei Nagana-Trypanosomen war fast ganz verschwunden. Mit Spannung wurde daher erwartet, was N a p i e r zu dem Präparat sagen würde:

Die Wirkung von 693 b war die gleiche wie bei 693, die Nebenerscheinungen verschwunden<sup>20)</sup>. Das Ziel war also erreicht. N a p i e r hat die Möglichkeiten, welche ihm die starke Entgiftung bot, in einer außerordentlich interessanten Weise ausgenutzt. Während man bisher die Antimonpräparate in zwei bis dreitägigen Abständen injizierte, gab er die erforderlichen acht bis zehn Injektionen täglich, die Heilung schreitet nach Abschluß der Behandlung unter der Nachwirkung von selbst fort. Die Behandlung kann also nach diesem Behandlungsschema von zwei bis drei Monaten mit 30 bis 40 Injektionen beim Tartarus stibiatus auf acht bis zehn Tage mit acht bis zehn Injektionen verkürzt werden. Erwähnenswert ist noch, daß das Präparat in der hohen Konzentration von etwa 25%, die nahezu gewebisotonisch ist, zu Injektionen verwendet werden kann, besonders wenn man intramuskulär injizieren will.

Neostibosan wird zur Bekämpfung der indischen Kala-azar-Endemie und in den anderen Kala-azar-Gebieten, wie in China und den Mittelmeerländern, angewendet.

Die Tatsache, daß dieses Präparat bei experimenteller Infektion mit Nagana fast unbrauchbar ist, hatte R o e h l nicht rasten lassen. Es gelang R o e h l, den Heilversuch am Hamster — die Infektion dieses Tieres mit Kala-azar ist von S m y l y und Y o u n g und von M a r t i n M a y e r ausgearbeitet — so auszubauen, daß er die Antimonpräparate bei experimentellem Hamster-Kala-azar vergleichend auswerten konnte.

Der posthume Publikation R o e h l s<sup>21)</sup> seien folgende Zahlen entnommen:

B r e c h w e i n s t e i n: Am Hamster nicht anwendbar, schwere Nekrosen.

A n t i m o s a n: Chemotherapeutischer Index 1:5.

S t i b o s a n: Chemotherapeutischer Index 1:5 bis 1:7.

N e o s t i b o s a n: Chemotherapeutischer Index 1:50.

Auf die weiteren bei der Auswertung und am Krankenbett gefundenen Beziehungen, besonders phar-

<sup>20)</sup> N a p i e r, Ind. Med. Gaz. 1928, Nr. 8; 1929, Nr. 6.

<sup>21)</sup> Ind. Med. Gaz. 1929, Nr. 10.

makologischer Art, das Verhalten der Präparate zum Serum, die diagnostische Verwertung der Antimonpräparate, wie es in der indischen Literatur zu finden ist, kann ich nur hinweisen, näher darauf einzugehen, erlaubt die zur Verfügung stehende Zeit nicht.

Zum Schluß sei noch eine Frage berührt. Warum wird bei dieser außerordentlichen Entgiftung das Neostibosan nicht auch bei der Bilharziosis angewendet?

Die bisherigen Erfahrungen haben gezeigt, daß die optimale Wirkung bei der Bilharziosis den dreiwertigen Präparaten (Gruppe Tart. stib., Antimosan, Fuadin) zukommt. Andererseits ist Antimosan bei Kala-azar angewendet worden, es hat die Vorteile, die sich aus der besseren Verträglichkeit ergeben, aber es ermöglicht nicht die außerordentliche Verkürzung der Behandlungsdauer auf drei Wochen bzw. acht bis zehn Tage (Neostibosan).

Dieses für die Arzneimittelsynthese gewiß interessante Ergebnis einer ausgesprochenen Differenzierung der spezifischen therapeutischen Wirkung des gleichen Grundstoffs für verschiedene Indikationen durch chemische Variierung ist ein Ergebnis der exakten Prüfungen in den beiden Endemiebezirken.

Bei den anderen Indikationen des Antimons ist die sichere Erkenntnis über diesen Punkt noch im Werden. Soweit es sich übersehen läßt, ist beim venerischen Granulom die Frage im Sinne der fünfwertigen Antimonpräparate, bei der Tsetsekrankheit der Rinder und und Pferde im Sinne des dreiwertigen Antimons zu beantworten.

Wir haben gesehen, wie die letzte Zeit mit dem Brech Weinstein ein Erbe angetreten hat, das von den Iatrochemikern auf uns überkommen ist, wie in den therapeutischen Entdeckungen der letzten 20 Jahre Weiteres und Neues dazu beigetragen ist, die Heilkräfte des Antimons nutzbar zu machen, und wie die Arzneimittelsynthese ein dankbares Feld im Dienst dieser Aufgabe findet.

Daß diese letzteren langwierigen Arbeiten bis zu den geschilderten praktischen Ergebnissen durchgeführt und in den so weitverzweigten und weit entfernten Anwendungsgebieten zur Auswirkung gebracht werden konnten, ist dem Einsetzen einer großen Organisation und ihren führenden Männern zu verdanken. [A. 113.]

## Über die Größe von Gasblasen und Flüssigkeitströpfchen in Flüssigkeiten.

Von Dr. SIEGFRIED HALBERSTADT und Dr.-Ing. PAUL II. PRAUSNITZ, Jena.

Vorgetragen von Dr. Prausnitz auf der 3. mittel- und ostdeutschen Chemiedozententagung in Prag am 18. Okt. 1930.

(Eingeg. 14. Juni 1930.)

Wissenschaft und Technik sind in gleicher Weise an der Frage interessiert, Gase mit Flüssigkeiten in innige Berührung zu bringen. Es dürfte sich im allgemeinen um eines der drei folgenden Probleme handeln:

1. Reaktion zwischen dem Gas und einem Bestandteil der Flüssigkeit. Als Beispiel führen wir die Frage der Belüftung bei biologischen Reaktionen an, z. B. bei Hefesuspensionen in Nährflüssigkeiten (1).

2. Absorption einzelner Bestandteile aus der gasförmigen Phase, z. B. Absorption von SO<sub>2</sub>-Nebeln (2), von Nicotin aus Tabakrauch (3) und Herstellung reinen Stickstoffs (4).

3. Sättigung von Gasen mit Flüssigkeitsdampf, z. B. die Konditionierung der Luft bei der Textilindustrie oder bei der Bestimmung der Wasserabsorption durch künstliche Düngemittel (5).

In allen diesen Fällen hatte sich die Frage nach der wirklichen Größe der Gasblasen immer mehr in den Vordergrund geschoben (6); denn die Absorption wird

durch eine feinere Verteilung des Gases, durch die Vergrößerung der Oberfläche unterstützt.

Eine große Literatur zu diesem Problem hat sich im Laufe der Zeit angesammelt. Grundlegend ist eine Arbeit von B e c h h o l d aus dem Jahre 1908 (7), in der eine Formel zur Berechnung der Porengröße von Filtern gegeben ist. (Im Jahre 1923 haben A. E i n s t e i n und H. M ü h s a m (8) die gleiche Formel veröffentlicht.) Der Durchmesser einer Pore ist nämlich  $D = \frac{4\alpha}{p}$ , wobei  $\alpha$  die Capillaritätskonstante der Flüssigkeit bedeutet;  $p$  ist der Druck, der notwendig ist, um die Pore zum Gasen zu bringen. Diese Arbeit ist von B e c h h o l d s Schule neuerdings ergänzt worden (9).

C o e h n und N e u m a n n (10), K o h l s c h ü t t e r (11) und S c h n u r m a n n (12) haben sich in jüngerer Zeit mit der Größe von Gasblasen in Flüssigkeiten befaßt. Die an erster Stelle genannten Autoren untersuchten elektrolitisch entwickelte Gasblasen. S c h n u r m a n n befaßte