

So ist anscheinend bei der Bildung farbloser, innerer Hydrochinonsalze vom Typus III, VIII und IX das Äthylenimin sowie das C-Methyl-äthylenimin besonders bevorzugt.

Für die Aufnahme und Diskussion der IR.-Spektren sei Herrn Dr. E. GANZ gedankt.

A. MARXER

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Pharmazeutische Abteilung, Basel, den 21. Februar 1955.

Summary

The reaction between benzoquinone and two or more mols ethylenimine yields a white insoluble compound which is the internal salt of 2,5-bis-ethylenimino-hydroquinone, an unusual formation not yet described in the literature. C-Methyl-ethylenimine forms a similar hydroquinone salt, whilst other cyclic or non cyclic amines, such as piperidine, pyrrolidine, trimethylenimine, dimethylamine and C,C-dimethyl-ethylenimine give 2,5-disubstituted benzoquinones. According to the findings of LOUSTALOT, SCHÄR and MEIER 2,5-Bis-ethylenimino-hydroquinone has proved to be of remarkable efficacy in seven kinds of transplantable tumors. It would seem, therefore, that this compound has, both chemically and biologically, interesting qualities.

Über antimitotische und tumorhemmende Eigenschaften des inneren Salzes des 2,5-Bis-Äthylenimino-hydrochinons

Unter den tumorhemmenden Stoffen finden sich verschiedene Substanzgruppen mit chemisch hoch reaktionsfähigen Substituenten. Einzelne dieser Stoffe besitzen therapeutische Wirkungen. Ihre Anwendung ist aber durch die ungenügende Spezifität der Wirkung erschwert. Die folgende Mitteilung gibt ein Beispiel dafür, dass in einer Gruppe solcher Verbindungen, bei systematischer Abwandlung, ein Vertreter gefunden werden kann, bei dem eine breite tumorhemmende Wirkung mit besonderer Beschränkung auf das bösartige Gewebe vorhanden ist. Im vorliegenden Falle handelt es sich um das von MARXER¹ synthetisierte innere Salz des 2,5-Bis-Äthylenimino-hydrochinons.

Unter den Chinonen sind am Tubifex-Ei mitosehemmende Vertreter von LEHMANN² beschrieben worden. Untersuchungen von MEIER und Mitarbeitern³ und später von FRIEDMANN und Mitarbeitern⁴ haben gezeigt, dass zahlreiche Chinone und Hydrochinone die Zellteilung von *in vitro* gezüchteten Fibroblasten des höheren Tieres hemmen. Tumorhemmung am Tier durch

verschiedene Chinonderivate wurde von BADGER und Mitarbeitern¹, POWELL² und andern beschrieben. Die mitose- und tumorhemmende Wirkung von Äthyleniminooverbindungen ist besonders für das Triäthylenmelamin bekannt. Ein Chinon, das zusätzliche reaktive Gruppen trägt, ist bisher nur von DOMAGK und Mitarbeitern⁵ beschrieben worden. Seine Wirkung ist auch nach unseren eigenen Befunden gering. Um so bemerkenswerter ist es, dass die oben genannte Verbindung eine ungewöhnlich starke und breite tumorhemmende Wirkung besitzt:

Das innere Salz des 2,5-Bis-Äthylenimino-hydrochinons bedingt in einer Konzentration von etwa 10^{-6} bis 10^{-7} bei *in vitro* gezüchteten Hühnergefäßfibroblasten und Lungenepithelien nach 8 h Störungen des Mitoseablauftes, die sich von denjenigen, verursacht durch einfach gebaute Hydrochinone, unterscheiden. Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass ihm auch eine Wirkung auf den Nucleolus des Ruhezellkernes zukommt. Ähnliche Effekte finden sich bei Triäthylenmelamin. Die Wirksamkeit der vorliegenden Verbindung ist wesentlich höher. Dem untersuchten Hydrochinonderivat kommt somit eine vielgestaltige Wirkung auf *in vitro* proliferierende Zellen zu.

Bei einer akuten peroralen Toxizität von 150 mg/kg zeigt das Präparat bei etwa halbletalen peroralen Dosen, die während 6tägiger Verabreichung eben noch toleriert werden, eine Hemmung des Wachstums eines breiten Tumorspektrums (Methode: SCHÄR und Mitarbeiter⁶). Folgende überimpfbare Mäuse- und Rattentumoren werden um 25–75 % und mehr in ihrem Wachstum gehemmt: Crocker-Sarcom 180, Ehrlich-Carcinom, Adeno-Carcinom EO 771, Adeno-Carcinom Ciba, Osteogenes Sarcom Ciba, Walker-Carcinosarkom 256, Flexner-Joblin-Carcinom. Das Wachstum des Walker-Carcinosarkom 256 wird fast vollständig gehemmt. Die tägliche perorale Behandlung während 27 Tagen mit 30 mg/kg von Ratten mit dem Walker-Carcinosarkom 256 beimpft, verursacht bei einer rund 50 %igen Hemmung des Wachstums schwere histologisch nachweisbare Schädigungen des Tumorgewebes (Abb. 1). Die tumorhemmende Wirkung des untersuchten Hydrochinonderivates ist unter bestimmten Versuchsanordnungen im histologischen Befund auffallend spezifisch, da stark proliferierende, normale Gewebe praktisch keine Läsionen zeigen (Abb. 2).

P. LOUSTALOT, B. SCHÄR und R. MEIER

Wissenschaftliche Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft Basel, den 24. März 1955.

Summary

A new hydroquinone compound, the internal salt of 2,5-bis-ethylenimino-hydroquinone, has a multiform antimitotic effect and a potent tumor-inhibiting action on a wide spectrum of inoculated tumors of mice and rats. On the other hand, normal tissues undergoing intensive cell division do not appear to be affected adversely from the histological standpoint.

¹ A. MARXER, Exper. 11, 184 (1955).

² F. E. LEHMANN, Verh. Schweiz. Physiol. 1942. – F. E. LEHMANN und H. HADORN, Helv. physiol. pharm. Acta 4, 11 (1946).

³ R. MEIER und M. ALLGÖWER, Exper. 1, 57 (1945). – R. MEIER und B. SCHÄR, Exper. 3, 358 (1947).

⁴ E. FRIEDMANN, D. H. MARIAN und I. SIMON-REUSS, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 3, 263 (1948).

⁵ G. M. BADGER, L. S. ELSON, A. HADDOW, C. L. HEWETT und A. M. ROBINSON, Proc. Roy. Soc. [B] 130, 255 (1941).

⁶ A. K. POWELL, Brit. J. Cancer 5, 264 (1951).

⁷ G. DOMAGK, S. PETERSEN und W. GAUSS, Z. Krebsforschung 59, 617 (1954).

⁸ B. SCHÄR, P. LOUSTALOT und F. GROSS, Klin. Wschr. 32, 49 (1954).