

	I.	II.	Mittel
Kupfer	61,42	61,50	61,46
Blei	0,85	0,87	0,86
Eisen	0,92	0,90	0,91
Mangan	0,78	0,74	0,76
Zink	35,98	—	35,98
			99,97

Offenbar ist dem betr. Messing beim Schmelzen Ferromangan als Reductionsmittel zugesetzt worden<sup>1)</sup>.

Charlottenburg, im März 1894.

## Künstliche Herstellung kohlenstoffhaltiger Arzneimittel.

Von

H. Ost.

[Schluss von S. 160.]

III. Schlaf- und Betäubungsmittel. Noch erfolgreicher als mit der künstlichen Darstellung von Fiebermitteln ist die Chemie mit derjenigen von Schlaf- und Betäubungsmitteln gewesen. Welch ein Fortschritt heute gegen die Mitte dieses Jahrhunderts, wo nur das gefährliche Nervengift Morphin als Schlafmittel zur Verfügung stand! Kleine Dosen Morphin bringen zwar in der Regel Schlaf und Schmerzlosigkeit, aber der Organismus gewöhnt sich bald an das Gift, so dass die Dosen verstärkt werden müssen und das daran gewöhnte Individuum dem Morphinismus verfällt. Auch heute noch ist der Verbrauch des Morphins ein bedeutender und der hohe Preis (1 k etwa 150 M.) ladet zur Synthese ein, der man durch mehrere erfolgreiche neuere Arbeiten näher gekommen ist. Gelungen ist bereits die Umwandlung eines anderen Opiumalkaloids, des Codeins, in Morphin, durch Einführung von Methyl in ersteres, so dass Morphin,  $C_{17}H_{19}NO_3$ , als methylirtes Codein zu betrachten ist. Da das Codein sich nur spärlich im Opium findet, so ist diese Synthese praktisch bedeutungslos. Einigen Werth besitzt die Umwandlung des Morphins in Apomorphin,  $C_{17}H_{17}NO_2$ , ein Anhydrid des Morphins, welches man durch Erhitzen desselben mit conc. Salzsäure herstellt (1869). Dasselbe besitzt keine narkotischen Eigenschaften mehr, sondern ist in Dosen von 5 bis 10 mg ein vorzügliches Brechmittel.

Im Jahre 1848 führte der englische Arzt Simpson das 1831 von Liebig entdeckte Chloroform,  $CHCl_3$ , in den Arzneischatz

ein. Dasselbe erzeugt, dampfförmig eingeathmet, auf kurze Zeit Bewusstlosigkeit und vollständige Gefühllosigkeit, ist also kein „Hypnoticum“, sondern ein „Anästheticum“, und als solches bei schmerzhaften Operationen heute unentbehrlich. Leider ist es nicht ganz gefahrlos, es drückt die Herzthätigkeit herab und kann zum vollständigen Herzstillstand und Tod führen; auf etwa 2000 bis 3000 Chloroformnarkosen kommt 1 Todesfall. Besonders schädlich sind gewisse Beimengungen, welche von der Darstellung oder von theilweiser Zersetzung des reinen Präparates, namentlich durch Sonnenlicht, herrühren, wie Chlorkohlenoxyd, Salzsäure, Chlor, Äthylidenchlorid u. a. Auch die reinsten Marken, welche jetzt hergestellt werden, das Chloralchloroform, auch das nach Pictet durch Ausfrierenlassen bei  $-100^\circ$ , oder das durch Krystallisation des Salicylid-Chloroforms (einer leicht zersetzbaren Doppelverbindung des Chloroforms mit Salicylid,  $2C_6H_4 < \begin{smallmatrix} CO \\ O \end{smallmatrix} > + CHCl_3$ ) gereinigte Präparat sind nicht lichtbeständig und nicht frei von üblen Nebenwirkungen, welche sich bei verschiedenen Personen in verschiedener Stärke äussern. Lichtbeständiger wird das Chloroform durch einen geringen Gehalt an Alkohol, welcher bei officinellen Präparaten vorgeschrieben ist.

Die vielen Bemühungen, ein ungefährliches Anästheticum aufzufinden, haben bisher wenig Erfolg gehabt. Die wenigsten Unglücksfälle hat der Äthyläther,  $(C_2H_5)_2O$ , zu verzeichnen, welcher bereits einige Jahre vor dem Chloroform in Amerika bei Operationen verwendet wurde und dort noch heute vorwiegend verwendet wird. Er scheint nicht schwächer zu narkotisieren, wie häufig angegeben wird, sondern nur langsamer als Chloroform; er ist kein Herzgift, wirkt dafür aber auf die Athmungswerkzeuge nachtheilig ein. Sein niedriger Siedepunkt und seine grosse Feuergefährlichkeit erschweren die Anwendung; gleichwohl kommt er auch in Deutschland wieder mehr zur Verwendung, sowohl für sich allein, wie in Mischung mit Chloroform. — Bromäthyl,  $C_2H_5Br$ , Siedepunkt  $39^\circ$ , ist, wenn rein, ziemlich ungefährlich, es wird für kleinere Operationen sehr gerühmt, namentlich für Zahnextractionen. Rasch und ohne viel Luft eingeathmet, erzeugt es sofort Narkose. — Methylenchlorid,  $CH_2Cl_2$ , Siedepunkt  $42^\circ$ , Methylchloroform, Äthylidenchlorid, sowie Pental (Amylen),  $C_5H_{10}$ , Siedepunkt  $38^\circ$ , durch Einwirkung von conc. Schwefelsäure auf tertiären Amylalkohol erhalten, u. a. Mittel haben keine Vorzüge vor dem Chloroform, erzeugen

<sup>1)</sup> Vergl. die ähnliche Zusammensetzung des Deltametalls, d. Z. 1888, 419 und 508.

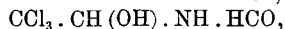
meist Narkosen von kürzerer Dauer, sind theuer und z. Th. gefährlicher; Pental hatte jüngst mehrere Todesfälle zu verzeichnen.

Kurz dauernde Gefühllosigkeit wird bekanntlich auch mit Stickoxydul erzielt, welches aber ebenfalls nicht ungefährlich ist und jetzt nur noch mit Sauerstoff vermischt angewendet wird.

Interessant ist die Stillung örtlichen Schmerzes, z. B. bei Neuralgien, durch Chloräthyl,  $C_2H_5Cl$ , Siedep.  $+10^\circ$  und Chlormethyl,  $CH_3Cl$ , Siedep.  $-21^\circ$ . Man lässt diese in kupfernen Syphons oder in Glasröhren verdichteten Flüssigkeiten auf den mit Watte bedeckten schmerzenden Körpertheil strömen, worauf die verdampfenden Stoffe die berührten Nerven vollkommen empfindungslos machen (wobei vielleicht die Verdunstungskälte mitwirkt), ohne auf das Bewusstsein des Patienten irgend einzuwirken. — Das ähnlich wirkende Cocaïn ist bereits besprochen.

Die leichte Abspaltung von Chloroform aus Chloral durch Alkalien veranlasste Liebreich 1869, über die physiologische Wirkung des Chloralhydrates,  $CCl_3 \cdot CH(OH)_2$ , Versuche anzustellen, welche zur Entdeckung des ersten künstlichen Hypnoticums führten. Liebreich's Voraussetzung, dass das Chloralhydrat in dem alkalischen Blut langsam in Chloroform umgewandelt werde, hat sich freilich als unrichtig erwiesen, vielmehr ist die specifisch schlafferregende Wirkung dem Chloralhydrat selbst eigen. Die Darstellung des Chloralhydrates, welches 1869 etwa 500 M. das k kostete, ist durch die vormals Schering'sche Fabrik in Berlin, welche ihren Ruf durch dieses Präparat erwarb, so vereinfacht worden, dass 1 k heute bei freier Concurrenz für 5 bis 6 M. erhältlich ist. In Dosen von 1 bis 3 g bringt Chloralhydrat in der Regel ruhigen, tiefen Schlaf, meist ohne üble Folgen, doch wirkt es in grösseren Dosen lähmend auf das Herz und ist für Herzschwache schon in geringen Mengen gefährlich; bis 1890 sind über 100 Todesfälle in Folge von Chloralgenuss gezählt worden. Mit dem Morphin ist es aber an Giftigkeit nicht zu vergleichen.

Seit 1889 stellt die Schering'sche Fabrik unter Patentschutz Chloralamid her, richtiger Chloralformamid zu nennen,

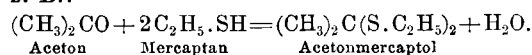


eine Doppelverbindung von wasserfreiem Chloral mit Formamid, welche beim Mischen der Componenten krystallisirt und leicht wieder in dieselben zerfällt. Diese Verbindung soll die Herzthätigkeit nicht schwächen, was aber von anderen Seiten bestritten wird. — Ebenso scheint Hypnal, eine Verbindung

von Chloralhydrat mit Antipyrin, als Schlafmittel keine Vorzüge vor Chloralhydrat zu besitzen. — Das als Heilmittel verwendete Butylchloralhydrat ist kein Schlaferreger, sondern ein Mittel gegen Migräne.

Viele der neueren Hypnotica stehen in chemischer Beziehung zum Chloral, insofern sie zu den Aldehyden, Ketonen oder Acetalen gehören. So werden verwendet: Paraldehyd,  $C_6H_{12}O_6$  (seit 1883), welches man durch Polymerisation von Acetaldehyd mittels Salzsäuregas gewinnt, Siedep.  $124^\circ$ ; Methylal,  $(CH_3O)_2CH_2$ , aus Formaldehyd und 2 Mol. Methylalkohol entstehend, Siedep.  $42^\circ$ ; Acetal  $(C_2H_5O)_2C_2H_4$ , Siedep.  $104^\circ$ , und das Hypnon (Acetophenon),  $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_3$ , Schmelzp.  $20,5^\circ$ . Diese Stoffe sind aber meist schon wieder verlassen, weil sie keineswegs unschädlich sind; ebenso die unzuverlässig wirkenden Urethane (Carbaminsäureester), z. B.  $CO \cdot NH_2 \cdot COOC_2H_5$ , Schmelzp.  $50^\circ$ . (Das Phenylurethan wird unter dem Namen Euphorin gegen Neuralgien empfohlen.) Freier von Nebenwirkungen scheint Amylenhydrat, tertiärer Amylalkohol,  $(CH_3)_2(C_2H_5)C \cdot OH$ , Siedep.  $102^\circ$ , zu sein, von v. Mering 1887 vorgeschlagen. Zur Darstellung desselben führt man Gährungsamylalkohol durch Erhitzen mit Chlorzink in Amylen,  $C_5H_{10}$ , über, dieses durch Schütteln mit mässig verdünnter Schwefelsäure in Amylschwefelsäure, welche mit Wasser Amylenhydrat abspaltet.

Allen Schlafmitteln weit überlegen ist unstreitig das Sulfonal, 1888 von Baumann und Kast entdeckt und eingeführt. Wie Aldehyde sich mit Alkoholen zu Acetalen verbinden, so geben Aldehyde und Ketone mit Mercaptanen die Mercaptole, wenn man in das Gemisch beider Salzsäuregas einleitet, z. B.:

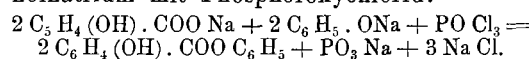


Unterwirft man dies Mercaptol der Oxydation mit Kaliumpermanganat, so werden die beiden zweiwerthigen Schwefelatome zu Sulfuryl( $SO_2$ ) mit dem sechswerthigen Schwefel oxydirt und es resultirt Diäthylsulfon-Dimethylmethan,  $(CH_3)_2C(SO_2 \cdot C_2H_5)_2$ , d. i. Sulfonal. Die Farbwerke Fr. Bayer & Co. stellen denselben Körper, nach ihrem Patent vom Äthylthiosulfat,  $(C_2H_5)S \cdot SO_2ONa$ , ausgehend, her. Trotz der umständlichen Darstellung ist der Preis des Sulfonals infolge der Concurrenz sehr niedrig, 1 k kostet 27 M. Sulfonal bildet farblose Krystalle von  $125^\circ$  Schmelzp., ist geruch- und fast geschmacklos, in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heissem leichter löslich. In Dosen von 1 bis 3 g, welche in warmer Suppe oder in Thee genommen werden, erzeugt es nach  $\frac{1}{2}$  bis 2 Stunden

einen 6 bis 8stündigen erquickenden Schlaf; von ungünstigen Nebenwirkungen ist trotz ausgedehnter Verwendung bisher wenig gehört worden. In einem Falle haben 30 g, binnen  $\frac{1}{2}$  Stunde genossen, nur einen mehrtägigen Schlaf ohne schädliche Folgen hervorgerufen. Die Herzthätigkeit wird nicht geschwächt, der Appetit nicht gestört und eine Abnahme der Wirkung bei häufigem Genuss findet nicht statt. Im Organismus wird die sehr beständige Verbindung zersetzt und der Schwefel in Form leicht löslicher Sulfosäuren abgeschieden.

Ganz ähnlich zusammengesetzte Verbindungen sind die neuesten Schlafmittel, das Trional  $\text{CH}_3 > \text{C}(\text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2$ , und Tetronal,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}(\text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2$ , welche Bayer & Co. seit 1890 in den Handel bringen, welche noch etwas rascher wirken als Sulfonal. Die Ersetzung der beiden Methylgruppen durch weitere Gruppen  $(\text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5)$  hat zu keinen brauchbaren Stoffen geführt.

An die Anästhetica schliessen sich die Nervina (Antineuralgica, Analgetica) an, welche insonderheit zur Stillung von Schmerzen bei Neuralgien, Migräne, Ischias, Rheumatismus u. s. w. dienen. Dahin gehören in erster Linie Antipyrin, Phenacetin und deren Abkömmlinge, welche schon unter den Fiebermitteln besprochen sind; sodann die Salicylsäure mit ihren zahlreichen Abkömmlingen. 1875 entdeckte Kolbe die einfache künstliche Darstellung der Salicylsäure aus Phenol und Kohlensäure, welche später von Schmitt durch Anwendung von flüssiger Kohlensäure noch erheblich verbessert wurde. Bald nachdem Kolbe die hervorragenden antiseptischen Eigenschaften der Salicylsäure aufgefunden hatte, fand man, dass sie, und noch mehr das salicylsaure Natron, auch ein Specificum gegen Gelenkrheumatismus ist, dazu fieberwidrige Eigenschaften besitzt. Kleinere Gaben sind ganz ungefährlich, grössere erzeugen aber Ohrensausen und Schwindel. — 1886 kamen die von Nencki und Sahli entdeckten Salole hinzu, welche insonderheit als Mittel gegen acuten Gelenkrheumatismus sehr stark verwendet werden. Salol ist Salicylsäure-Phenylester  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH}) \cdot \text{COOC}_6\text{H}_5$ , welchen man gewinnt durch Behandeln von salicylsaurem Natron und Phenolnatrium mit Phosphoroxchlorid:



Kresalole nennt man die analogen Salicylsäure-Kresolester, und der  $\beta$ -Naptsolester kommt als Betol in den Handel. Da die Salole, in Wasser fast unlösliche, geschmacklose Krystallpulver, im Organismus durch

die Pankreasfermente in Salicylsäure und Phenol zerlegt werden, so erfordert ihre Dosierung noch grössere Vorsicht als die der Salicylsäure selbst, und dieser Umstand hat ein weiteres emsiges Suchen nach anderen, von diesen Nebenwirkungen womöglich freien, Salicylsäurederivaten veranlasst. Die Firma von Heyden Nachf. zeichnet sich hier durch besondere Rührigkeit aus; sie fabricirt u. a. Dijodsalicylsäure, Sulfo- und Dithiosalicylsäuren  $(\text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH}) \cdot \text{COOH})_2$  und Kresotinsäuren; von letzteren ist nur die Para-Verbindung brauchbar, während die Meta-Verbindung unwirksam, die Ortho-Verbindung giftig ist. — Bayer & Co. fabriciren Salophen, ein Salol, welches statt des Phenyls Acetylamidophenyl enthält; die Höchster Farbwerke (seit 1892) das Agathin, eine Verbindung von Salicylaldehyd mit Methylphenylhydrazin,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH}) \cdot \text{CH}=\text{N} \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , welches in den Frankfurter Hospitälern von Dr. Rosenbaum als Antineuralgicum geprüft wurde. Als Mittel gegen Krämpfe, insonderheit bei Kindern, wird Antispasmin empfohlen, ein Gemisch von salicylsaurem Natron mit Narcotin-Natrium.

IV. Antiseptica. Auf die Entdeckung der Bakterien als Erreger der Infections- und Wundkrankheiten folgte unmittelbar die Entdeckung zahlreicher Bakteriengifte, der Antiseptica, durch welche die aseptische Wundbehandlung und die Bekämpfung der Infectionskrankheiten ermöglicht worden ist. Je nach der Natur der zu bekämpfenden Bakterien, ihres Wohnortes, und je nach der zulässigen Einwirkungsdauer sind verschiedene Mittel anzuwenden. Von unorganischen Stoffen sind ausgezeichnete Bakteriengifte und werden vorzugsweise verwandt: Chlorkalk, Sublimat, Zink- und Kupfersalze, Schwefligsäure, chloresäures und übermangansaures Kali. Die organische Chemie stellt hauptsächlich zwei Gruppen zur Verfügung, als deren Repräsentanten die Carbonsäure und das Jodoform zu betrachten sind.

Die Carbonsäure wurde 1863 von Lister in die Chirurgie eingeführt, welcher dadurch zum Begründer der antiseptischen Wundbehandlung geworden ist. Die Chirurgie verwendet reines, krystallisiertes Phenol in 2 bis 5proc. wässriger Lösung als Spray, als Carbolwatte, zum Desinfectiren von Instrumenten u. dgl. Die 5proc. Lösung tödtet sicher alle pathogenen Bakterien und Dauersporen, ausgenommen Milzbrandsporen, und sichert eine rasche aseptische Heilung frischer Operationswunden. Seltener verwendet man sie bei Geschwüren und Hautkrankheiten. Ihre Giftigkeit schliesst sie

von innerem Gebrauch aus und macht auch bei äusserer Verwendung einige Vorsicht nöthig, weil sie leicht durch die Epidermis resorbirt wird und ausserdem ätzend wirkt; dazu ist ihr durchdringender Geruch lästig.

Weniger giftig für den Menschen, aber an antiseptischer Eigenschaft der Carbolsäure nicht nachstehend, sind zunächst die homologen drei Kresole  $C_6H_4(CH_3) \cdot OH$  (m-Kresol soll viermal weniger giftig sein als Phenol); sodann die übrigen phenolartigen Bestandtheile des Steinkohlentheers, die höheren Homologen des Phenols und die Naphtole und viele neutrale Theerbestandtheile, insonderheit das Naphtalin,  $C_{10}H_8$ ; dazu das Thymol des Thymianöls.

Ausgedehnte Verwendung haben gefunden die Sapocarbole Schenkel's (1884), das Creolin von Pearson (1887) und von Artmann, und das Lysol Dammann's (1890). Diese Stoffe bestehen aus den bei etwa  $200^\circ$  siedenden Fractionen des Steinkohlentheers, welchem man die werthvolle, auf reines Phenol zu verarbeitende Carbolsäure entzogen hat, gelöst in Harz- oder Fettseifen, bez. in sulfonirten Theerölen. Während das Creolin Pearson's wesentlich neutrale Theeröle in Harz- und Fettseifen gelöst enthält und mit Wasser eine milchige, lange haltbare Emulsion gibt, lösen sich Sapocarbolsäure und Lysol, welche Seifen und Kresole enthalten, klar in Wasser auf. Alle diese Mittel sind wegen ihrer geringen Giftigkeit und grossen antiseptischen Kraft bei Chirurgen und Thierärzten sehr beliebt geworden. Einen Übelstand, dass sie nicht aus einzelnen reinen Stoffen gemischt werden, mithin in ihrer Zusammensetzung und Wirkung nicht ganz constant sind, vermeidet v. Heyden Nachf. durch Herstellung der Präparate Solveol und Solutol; ersteres ist eine neutrale Lösung einer bestimmten Menge Kresol in kresotinsaurem Natron, mit Wasser klar mischbar, für chirurgische Zwecke; Solutol eine alkalische, stark ätzende Lösung von Kresol in Kresolnatrium, für gröbere Desinfectionen bestimmt.

Die Naphtole,  $C_{10}H_7 \cdot OH$ , namentlich  $\beta$ -Naphtol, dienen z. B. in Salbenform bei Hautkrankheiten, wie Krätze; innerlich wirken sie giftig. Von mehrwerthigen Phenolen wird Resorcin  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$  (1) von  $118^\circ$  Schmelzpunkt, äusserlich und innerlich (bei Verdauungsstörungen) angewendet. Pyrogallol,  $C_6H_3(OH)_3$ , ist ebenfalls antiseptisch; da es aber zugleich giftig ist, so empfiehlt man statt dessen ein im Radical acetylirtes Pyrogallol, das Gall-

acetophenon,  $C_6H_2(CH_3CO)(OH)_3$ , welches unter dem Namen Alizarin gelb C als Farbstoff bekannt ist, als Antisepticum.

Auf Grund der antiseptischen Eigenschaften des Phenols suchte und fand Kolbe dieselben auch bei der Salicylsäure. Ihre Vorzüge vor der Carbolsäure, ihre Geruchlosigkeit, schwacher Geschmack, relative Ungiftigkeit bei innerem Gebrauch liegen auf der Hand; nach wie vor wird sie in trockener Form zu Verbänden, als Salicylwatte u. dgl., auch in der Thierheilkunde bei Maul- und Klauenseuche, Rothlauf gern verwendet. Ihre Schwerlöslichkeit in Wasser beschränkt ihre Anwendung in Lösungen. Die homologen Kresotinsäuren wirken z. Th. ähnlich, scheinen aber keine Vorzüge vor der Salicylsäure zu besitzen. Auch die übrigen Salicylsäurederivate: Salole, Thio-salicylate u. a. dienen als Antiseptica.

Führt man statt Carboxyl die Sulfo-Gruppe ( $SO_2OH$ ) in das Phenol in die Orthostellung ein, so entsteht o-Phenolsulfosäure,  $C_6H_4(OH) \cdot SO_2OH$ , welche in conc. wässriger Lösung als Aseptol und Sozolsäure ganz wie Carbolsäure verwendet wird. Man erhält sie durch Mischen von Phenol mit conc. Schwefelsäure in der Kälte und Ausfällen der überschüssigen Schwefelsäure mittels Baryt. Ein sehr grosser Übelstand ist ihre allmähliche Umwandlung in die unwirksame isomere p-Verbindung beim Stehen der Lösung. Als Asaprol bezeichnet man das Calciumsalz, als Alumnol das Aluminiumsalz einer  $\beta$ -Naphtolsulfosäure; letzteres, sowie das p-phenolsulfosaure Aluminium, Sozal, wirken durch ihren Thonerdegehalt mehr als Adstringentia.

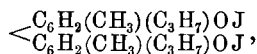
Eine hervorragend bakterienvernichtende Kraft wird dem Diaphtherin zugeschrieben, dem basischen o-Oxychinolinsalz der o-Phenolsulfosäure, welches in gelben, leicht löslichen Prismen krystallisirt, neutral und ohne Reizwirkung ist. Chinolin besitzt ebenfalls antiseptische Eigenschaften und wird als Zusatz zu Mund- und Gurgelwasser und zu Pinselungen empfohlen. Endlich werden die antiseptischen Eigenschaften zweier bekannter Farbstoffe gerühmt, des Methylvioletts und des Auramins, denen man den Namen Pyoktanine ( $\pi\upsilon\omicron\nu$ , Eiter), blaues und gelbes, beilegt.

Eine andere Gruppe von antiseptischen Stoffen wird vom Jodoform,  $CHJ_3$ , repräsentirt, welches seine ausgezeichnete Heilkraft wie es scheint dadurch ausübt, dass es mit dem lebenden Protoplasma der Wunden langsam das stark antiseptische Jod abspaltet. Unzersetztes Jodoform

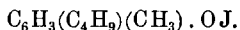
tödtet die Bakterien nicht, hemmt nur ihre Vermehrung und scheint die schädlichen Bakterienproducte zu paralysiren; innerlich wirkt es narkotisch und giftig. Jodoform dient vorzugsweise als trockenes Streupulver für frische Operationswunden und Trockenverbände, für eiternde Wunden und Geschwüre aller Art, die es entzündungsfrei rasch heilt. Sein höchst unangenehmer, lange anhaftender Geruch ist seine einzige Schattenseite, und diese hat die Herstellung anderer jodreicher Präparate veranlasst.

Jodol ist Tetrajdopyrrol,  $C_4H_4 \cdot NH$ . Das im Knochenöl enthaltene Pyrrol  $C_4H_4 \cdot NH$  von  $133^\circ$  Siedep. wird aus diesem durch Fractioniren und als Kaliumsalz isolirt und in alkalischer Lösung jodirt. Jodol bildet ein gelbliches, in Wasser unlösliches Pulver, ist fast geruchlos und wird ganz wie Jodoform als Streupulver angewendet, steht diesem aber an Wirksamkeit nach.

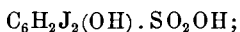
Seit 1890 fabriciren die Farbenfabriken vorm. Bayer & Co. Aristol, d. i. Dithymoldijodid,



welches man aus Thymol durch Jodiren in alkalischer Lösung erhält; es enthält etwa 46 Proc. Jod an Stelle des Hydroxylwasserstoffs lose gebunden. Das rothe Krystallpulver ist unlöslich in Wasser und fast geruchlos, aber sehr lichtunbeständig. Es wird verwendet als Streupulver für offene Wunden, Geschwüre, Verbrennungen, Lupus, Ohren- und Nasenkrankheiten; seine leichte Löslichkeit in fetten Ölen machen es sehr geeignet für Salben. Die bisherigen Berichte lauten recht günstig, was freilich bei den meisten neuen Heilstoffen der Fall ist. — Ganz ähnlich dem Aristol ist das Europhen, Isobutyl-o-Kresoljodid,



Ebenfalls z. Th. dem Jodgehalt verdanken die Sozodole Trommsdorff's (1887) ihre Heilwirkung, das sind verschiedene Salze der Dijod-p-Phenolsulfosäure,



sowie das Losophan, Trijod-m-Kresol,  $C_6H_3(CH_3) \cdot OH$  (1892); Thiophenjodid,  $C_4H_2J_2S$ , u. a.

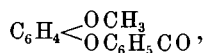
Frei von Jod ist Dermatol, basisch gallussaures Wismuth, ein schon seit 50 Jahren bekanntes Präparat, 1891 als Heilmittel neu entdeckt. Unlöslich, geruch- und geschmacklos, nicht resorbirbar und ganz ungiftig, heilt es, obwohl kein Bakteriengift, Wunden aller Art, die vorher aseptisch gemacht sind, auffallend schnell; man verwendet es als Streupulver oder in

Salbenform. Andere Wismuthsalze, z. B. Oxyjodid,  $BiOJ$ , und Wismuthbenzoat scheinen ähnlich zu wirken.

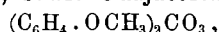
Sehr merkwürdige, bereits viel bewährte Antiseptica sind die Salze der Ichthyolsulfosäure. Aus einem bituminösen Kalkschiefer Tirols, dem Seefelder Stinkstein, wird durch trockene Destillation ein schwefelhaltiges Öl, das Ichthylol (Fischöl), gewonnen, welches mit conc. Schwefelsäure eine der Formel  $C_{26}H_{26}S(SO_2OH)_2$  nahekommende Sulfosäure liefert. Man entfernt aus dem Reaktionsgemisch die Schwefelsäure durch Waschen mit Kochsalzlösung und bindet das ungelöst Bleibende an Ammoniak, Natron oder andere Basen. Die braunen theerigen, mit Wasser mischbaren Salze werden meist äusserlich, aber auch innerlich verwendet.

Von der Annahme ausgehend, dass die heilkräftige Wirkung dieses Präparates von dem Schwefel des Radicals herrühre, wie der Schwefel auch z. B. in geschwefelten Balsamen gegen parasitäre Hautkrankheiten heilend wirkt, hat E. Jacobsen durch Erhitzen von ungesättigten Paraffinölen mit Schwefel künstliche geschwefelte Kohlenwasserstoffe und daraus Sulfosäuren hergestellt; das Product, Thiol genannt, scheint aber die gewünschte Heilwirkung nur wenig zu besitzen. Zweifelhaft sind auch noch die Erfolge des Tumenols, eines ichthyolähnlichen Präparates von der Grube Messel bei Darmstadt.

Ganz verschieden von den bisher aufgezählten antiseptischen Stoffen ist die Anwendung des Guajacols, Brenzcatechinomomethylesters  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OCH}_3 \end{matrix} \begin{matrix} (1) \\ (2) \end{matrix}$ , welches im Kreosot des Buchenholztheers neben Homologen und anderen phenolartigen Stoffen enthalten ist. Reichenbach hat 1834 Kreosot zum Räuchern benutzt; neuerdings gibt man es innerlich bei Lungentuberculose, nicht als Heilmittel dieser bis jetzt unheilbaren Krankheit, sondern nur zur Linderung der Symptome und Hebung des Appetits des Patienten. Lieber noch gibt man jetzt zu gleichem Zweck das weniger rauchartig schmeckende reine Guajacol medicinale, eine bei  $205^\circ$  siedende Flüssigkeit (kürzlich auch krystallisirt erhalten), welche u. a. Hartmann & Hauers aus dem Kreosot abscheiden. Ganz frei von Rauchgeschmack sind das Benzosol oder Benzoylguajacol,



das Styracol, sowie Guajacolcarbonat,



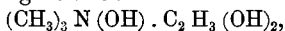
unlösliche, geschmack- und geruchlose Pul-

ver, welche im Organismus das wirksame Guajacol abspalten.

V. Innere Antisepsis. Die Antiseptika sind bewährte Mittel, die pathogenen Bakterien ausserhalb des Organismus zu bekämpfen. Aber wie steht es mit der „inneren Antisepsis“, mit der Desinfection des erkrankten Darmkanals?

Von den antiseptischen Stoffen sind dazu zunächst die leicht löslichen ungeeignet, weil dieselben von den vorderen Darmpartien bereits resorbiert werden; aber auch schwerlösliche Stoffe wie Calomel, Phenacetin, Salol u. dgl. sind, wie Versuche gelehrt haben, in den zulässigen Dosen nicht befähigt, die Darmbakterien zu tödten, ganz abgesehen davon, dass die Tödtung aller Darmbakterien sowie der Darmenzyme die Verdauung und den Stoffwechsel unmöglich machen würde. Da eine summarische innere Desinfection mithin nicht ausführbar ist, so ergibt sich die Nothwendigkeit, die Stoffwechselproducte der einzelnen pathogenen Bakterien einer genaueren Untersuchung zu unterwerfen.

Im Jahre 1873 machte der italienische Chemiker Selmi die folgenschwere Entdeckung, dass sich aus jeder Leiche basische, den Pflanzenalkaloiden ähnliche Stoffe abscheiden lassen. Er nannte dieselben Pto-  
maïne und wies in mehreren Fällen vor Gericht nach, dass die in der Leiche gefundenen Gifte nicht von aussen eingeführt, sondern in der Leiche bei der Verwesung gebildet seien. Seitdem sind, namentlich durch Brieger, zahlreiche derartige Stoffe, giftige und ungiftige, aus frischen und alten Leichen, aus verdorbenen Fleischwaaren, aus Fischen und giftigen Muscheln, isolirt worden, u. a. folgende: Äthyl- und Äthylendiamin,  $C_2H_4(NH_2)_2$ , Putrescin (Tetramethyldiamin),  $C_4H_{12}N_2$ , Cadaverin (Pentamethyldiamin),  $C_5H_{14}N_2$ , die mit letzterem isomeren Neuridin und Saprïn; Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Di-, Trimethyl- und -äthylamin; Collidin u. a. Pyridinbasen; Cholin (Oxyäthyltrimethylammoniumhydroxyd),  $C_5H_{15}NO_2 = (CH_3)_3N(OH)C_2H_4.OH$ ; das höchst giftige Neurin (Anhydrid des Cholins)  $C_5H_{13}NO = (CH_3)_3N(OH).C_2H_3$ ; das nicht giftige Betain oder Oxyneurin,  $(CH_3)_3N(OH).CH_2COOH$ , aus der Miesmuschel, und das damit isomere höchst giftige Muscarin



das Gift des Fliegenschwammes. Dazu kommen noch Stoffwechselproducte, wie Indol, Skatol, Leucin, Tyrosin, Glycocoll, Guanin u. a.

Vielen dieser Fäulnisproducte begegnen wir auch im gesunden lebenden Organismus, wo sie als Spaltungsproducte der Eiweiss-

stoffe durch Darmbakterien oder durch die leblosen Fermente, die Enzyme, wie Pankreas, Pepsin u. s. w., entstehen; ebenso im Laboratorium bei der Einwirkung gewöhnlicher Reagentien auf Eiweissstoffe.

Für unsere Betrachtungen haben sie nur insoweit Interesse, als sie giftig sind und von pathogenen Bakterien erzeugt werden. Man betrachtet heute die Bakterienkrankheiten, wie Cholera, Tuberculose, Typhus als wirkliche Vergiftungen, hervorgerufen durch die von den betreffenden Bakterien abgesonderten chemischen Stoffe, und hält die sonstige Belästigung, welche Bakterien im Körper durch Entziehung von Nährstoffen, Verlegung von Capillaren u. s. w. ausüben können, für unwesentlich. Wie der Fliegenpilz das Muscarin, so erzeugen Typhusbacillen das sehr giftige Typhotoxin,  $C_7H_{17}NO_2$ , Milzbrandbacillen das Anthracin; in den Gliedern von Tetanuskranken (Tetanus, der namentlich unter Hausthieren verbreitete Starrkrampf) findet man Tetanotoxin,  $C_5H_{11}N$ , und Tetanin, im Harn Keuchhustenkranker Convulsivin,  $C_5H_{19}NO_2$ , und ähnliche Stoffe bei Cholera und Diphtheritis.

Noch bedeutsamer als diese alkaloidähnlichen Gifte scheinen die erst vor wenigen Jahren entdeckten Toxalbumine zu sein, eiweissartige Stoffe von enormer Giftigkeit, die man bisher in reiner Form noch nicht isolirt hat. Aus Tetanus-, Milzbrand-, Cholera-  
bakterien-Culturen erhält man nach Abtödtung der Bakterien durch Fällung mit Alkohol oder Blutlaugensalz und Essigsäure amorphe Niederschläge, geruch- und geschmacklos, welche sich in Wasser oder Glycerin lösen, die bekannten Eiweissreactionen geben und, Versuchsthiere eingespritzt, dieselben Tetanus- oder Choleraerkrankungen hervorrufen, wie die Bakterien selbst. Auch aus dem Blute inficirter Thiere sind diese Toxalbumine isolirt worden, wobei man nach Kobert aus dem Blut zunächst das Hämoglobin durch Schütteln mit Zinkstaub ausfällt und das klare Serum wie oben weiter behandelt. Die meisten dieser Toxalbumine verlieren ihre Giftigkeit durch Erwärmen oder durch Berührung mit manchen Chemikalien, ähnlich wie die Enzyme; Diastase z. B. wird ja durch Erwärmen auf 70° vollkommen unwirksam. Toxalbumine sind ferner im Gift der Schlangen und Spinnen nachgewiesen, auch im Pflanzenreiche; so enthält der giftige Ricinussamen das Ricin, ein in seinen Wirkungen dem Strychnin ähnliches Krampfgift, ein Toxalbumin, welches beim Pressen des Ricinusöles in den Presskuchen bleibt.

Auf Grund dieser neuen Erfahrungen kann man zur Bekämpfung der Infectionskrankheiten im Organismus zwei Wege einschlagen: man sucht die Bakterien zu tödten oder man sucht nur das von ihnen producirte Gift unwirksam zu machen, d. h. ihnen den pathogenen Charakter zu nehmen. Den ersten Weg hat Koch versucht mit seinem Tuberculin. Wie der Hefe der erzeugte Alkohol schliesslich giftig wird, der Milchsäurebakterie die Milchsäure, dem Menschen seine eigenen Stoffwechselproducte, so den Tuberkelbacillen ihre Excrete. Aus Culturen von Tuberkelbacillen gewann Koch nach Abtödtung der Bakterien durch Erwärmen eine Flüssigkeit, das Tuberculin, welches eine ausserordentlich intensive Wirkung auf den menschlichen Organismus ausübt, insonderheit eine starke Entzündung tuberculösen Gewebes hervorruft, so dass es ein vorzügliches Mittel ist, versteckte Tuberculose aufzufinden. Ein Heilmittel der Tuberculose ist es nicht geworden, wegen seiner heftigen, von starkem Fieber begleiteten Nebenwirkungen. Letztere sucht Klebs zu beseitigen mit seinem Tuberculocidin, einem albuminartigen Bestandtheil des Koch'schen Tuberculins. Dieses neue Heilmittel wird bereits fabrikmässig hergestellt, und zwar von den Höchster Farbwerken, welche aus Tuberkelculturen durch Abtödtung der Bakterien die alkaloidartigen Stoffe durch Platinchlorid und andere Alkaloidreagentien ausfällen, ebenso auch gewisse giftige Albumosen, und aus dem Filtrat auf Zusatz von Alkohol das gereinigte Tuberculocidin gewinnen, welches die Tuberkelbakterien tödten oder wenigstens schwächen soll, ohne nebenbei für den Menschen giftig zu wirken.

Aus denselben Überlegungen ist das Antidiphtheritin von Klebs und das Cancroïn von Adamkiewicz hervorgegangen, deren Erfolge ebenfalls noch der Bestätigung bedürfen. Das sterilisirte Secret von Diphtheritisculturen verwendet Klebs zum Einpinseln des Halses Diphtheritis-kranker und will damit die Bakterien sicher tödten. In den krebskranken Zellen hat Adamkiewicz ein dem Neurin sehr ähnliches Gift gefunden; er verwendet eine Lösung künstlichen Neurins als „Cancroïn“ zum Einspritzen in die Umgebung des krebskranken Gewebes, wodurch er die als selbständige Organismen betrachteten Krebszellen abtöden will.

Den anderen Weg, nur die giftigen Secrete der pathogenen Bakterien unschädlich zu machen, hat man mit Erfolg durch das Impfen betreten. Wenn der Organismus durch Impfen mit Kuhpockenlymphe auf

lange Jahre gegen das Pockengift immun wird, wenn Pasteur Hundswuth durch Impfen mit abgeschwächten Hundswuthbakterien heilt, wenn bei vielen Infectionskrankheiten eine überstandene Erkrankung immun gegen dasselbe Krankheitsgift macht, so sucht die heutige Pathologie dies durch die Annahme zu erklären, dass die Krankheitsorganismen neben dem Toxin gleichzeitig ein Antitoxin erzeugen, welches letztere, wenn das Toxin abgeschwächt oder beseitigt ist, wirksam bleibt und auf längere oder kürzere Zeit gegen das Gift derselben Krankheit schützt. Die Toxine abzuschwächen, ist Behring mittels des Jodtrichlorids in mehreren Fällen gelungen; setzte er dasselbe z. B. Tetanus- oder Diphtheritisculturen hinzu und impfte dann mit diesen Versuchsthiere, so erkrankten diese nicht oder nur wenig, die Culturen wurden, obwohl noch lebend, unschädlich gemacht, und mit dem Blut der durch wiederholte solche Impfungen hochgradig immun gemachten Thiere liess sich durch Weiterimpfen ebenfalls Immunität erzeugen.

Dieselbe Abschwächung der Bakterientoxine wird wie durch Jodtrichlorid durch gewisse, im normalen Organismus gebildete Secrete bewirkt, z. B. die der Thymusdrüse; diese haben die Aufgabe, den Organismus zu schützen, und sind die Ursache, weshalb so viele Individuen den Krankheitsgiften nicht unterliegen, weshalb bei einer Choleraepidemie kein Thier spontan cholerakrank wird, weshalb Ratten gegen Milzbrand und Schlangen und Kröten gegen ihr eigenes Gift immun sind. Auch der gesunde menschliche Organismus erzeugt fortwährend Toxine in den Enzymen, welche er zum Stoffwechsel braucht, welche aber bei unbeschränkter Wirkung dem Organismus alsbald verderblich werden würden. Pankreatin oder Pepsin würden bald das Körpereiwiss auflösen und zersetzen; ein Bestandtheil der weissen Blutkörperchen, das „Leukonucleïn“ Liliensfeld's, würde, ähnlich wie Labferment Caseïn ausfällt, das Blutserum zum Gerinnen bringen, und gerade darin bestehen ihre toxischen Eigenschaften. Der Körper muss sich daher durch Antitoxine gegen solche Fermentwirkungen schützen; so hebt das „Histon“ der weissen Blutkörper die Wirkung des Leukonucleïns auf, ähnlich wie Atropin die Muscarinvergiftung glatt aufhebt und namentlich in der Schild- und Thymusdrüse scheinen solche Antifermente gebildet zu werden, deren Entfernung schwere Erkrankung oder den Untergang des Individuums zur Folge hat.

Auch die Gewöhnung an Gifte wie Morphin ist so erklärt worden, dass der Organismus

bei fortgesetzten Morphingaben allmählich seinen normalen Stoffwechsel zum Selbstschutz abändert und stets wachsende Mengen eines Antitoxins producirt, sich auf andere Reactionen einstellt, die aber ihrerseits verderblich werden, wenn die Morphinzufuhr plötzlich aufhört.

Diese Lehre von den Antitoxinen und der Ursache der Immunität ist freilich noch nicht frei von Widersprüchen, insonderheit bleibt zunächst unerklärt, warum die Immunität oft von kurzer, oft von sehr langer Dauer ist, häufig sich sogar auf die Nachkommen vererbt. Virchow und seine Schule sind überhaupt Gegner dieser Lehre, indem sie die Ursache der Immunität in die lebenden Blutelemente, nicht in das leblose Serum verlegen.

So lange es nicht gelingt, die pathogenen Mikroorganismen ganz fern zu halten, kann ihre Bekämpfung durch die natürlichen Antitoxine bedeutungsvoll werden; und man wird diese Antitoxine entweder mit dem Blutserum immuner Individuen oder in reiner Form abgeschieden zur Heilung Infectionskrankter verwenden, womit bereits vielversprechende Anfänge gemacht sind.

Unter den neueren Heilmitteln sind noch zwei Stoffe vertreten, welche die lebhaftesten Erinnerungen an das alchemistische Zeitalter wachrufen. Das Orexin, ein von Paal aus o-Nitrobenzylchlorid hergestelltes Derivat des Chinazolins, bat nach Penzold (1889) die Eigenschaft, die Verdauung erheblich abzukürzen, so dass schon eine Stunde nach einer reichlichen Mahlzeit sich ein bis zum Heiss-hunger gesteigerter Appetit einstellt. Sollte diese Wirkung eine andauernde sein und damit eine Beschleunigung des Lebensprocesses und frühzeitiges Altern eintreten, so würde man zum Spermin greifen, jenem interessanten Bestandtheil des männlichen Samens, welchem verjüngende Kraft zugeschrieben wird. Spermin, schon früher von mehreren Physiologen im Sperma, im Blute u. s. w. beobachtet, ist zuerst 1878 von Schreiner analysirt und als Äthylenimin  $C_2H_4.NH$  angesprochen worden. Die darauf von A. W. Hofmann, Ladenburg, Majert und Schmidt versuchte Synthese desselben aus Äthylenbromid und Ammoniak gab aber nicht Spermin, sondern das polymere Diäthylendiamin  $NH < \begin{smallmatrix} C_2H_4 \\ C_2H_4 \end{smallmatrix} > NH$ , welches Hofmann früher in unreiner Form in Händen gehabt und Ladenburg als Äthylenimin beschrieben hatte. Diese Base wird

jetzt als Piperazin von der vorm. Schering'schen Fabrik hergestellt; sie krystallisirt in schönen, leicht löslichen Täfelchen von  $105^0$  Schmelzp., besitzt aber nicht die dem Spermin zugeschriebene verjüngende Kraft, ist vielmehr ausgezeichnet durch ihre Lösungsfähigkeit für Harnsäure. Wenn der Organismus zu viel Harnsäure erzeugt oder zu wenig ausscheidet, so lagert sich Harnsäure in Knötchen oder in Steinen im Körper ab und erzeugt Gicht und die gefährlichen Nieren- und Blasenleiden, und es wäre sehr zu begrüssen, wenn die harnsäurelösende Kraft des Piperazins sich innerhalb des Organismus ebenso bewähren sollte, wie ausserhalb desselben. Bis jetzt verwendete man zu gleichem Zweck Lithionsalze, welche Harnsäure viel weniger lösen als Piperazin.

Inzwischen ist aber auch das Spermin noch nicht abgethan. Nachdem Poehl in Petersburg schon früher einmal ein Präparat aus Stierhoden hergestellt hatte, welches unwirksam war, bringt derselbe Forscher seit einem Jahre ein anderes Sperminpräparat durch die Firma E. Merck in den Handel, von der Zusammensetzung  $C_{10}H_{26}N_4$ , welchem die belebenden und verjüngenden Eigenschaften nunmehr wirklich zukommen sollen.

Hannover, im Januar 1894.

### Elektrochemie.

Elektrolyse von Flüssigkeiten. Das Verfahren der Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning (D.R.P. No. 73 651) besteht darin, dass die zu elektrolysirende Flüssigkeit zwischen den Elektroden zugeführt wird, und zwar so, dass dieselbe sich in einer Ebene, welche mindestens so gross ist als die Elektrodenfläche, nach rechts und links in zwei Ströme vertheilt und an den äusseren Seiten der Elektroden abgeführt wird. Die Flüssigkeit kann durch ein Rohrsystem, so dass die Theilung in die zwei Ströme erst beim Austritt aus dem gemeinsamen Rohr in den Raum zwischen den Elektroden erfolgt, oder gleich von vornherein durch zwei geschiedene Rohrsysteme für jede Elektrode besonders zugeführt werden. Letztere Einrichtung empfiehlt sich, falls die abgeleiteten Flüssigkeiten ohne vorherige Abscheidung der Trennungsproducte nochmals in die Elektrodenkammer eingeführt werden sollen. In beiden Fällen entstehen in gleicher Weise zwei getrennte Flüssigkeitsströme, welche sich von einander weg auf die Elektroden zu bewegen.