

Zeitschrift für angewandte Chemie

Seite 49—56

Aufsatzteil

24. Januar 1913

25 Jahre Arzneimittelsynthese.

Von Dr. A. EICHENGRÜN¹⁾.

(Eingeg. 27./7. 1912.)

Ein merkwürdiger Zufall hat es gefügt, daß wir auf der diesjährigen Tagung nicht nur das 25jährige Jubiläum des Vereins deutscher Chemiker feiern, sondern auch dasjenige der planmäßigen Synthese neuer Arzneimittel und damit das Jubiläum des Bestehens der modernen pharmazeutisch-chemischen Industrie.

Noch eigenartiger ist dies Zusammentreffen dadurch, daß wir die Feier gerade in dem Orte begehen können, von welchem aus diese neue Arbeitsrichtung ihren Ausgang nahm, nämlich in Freiburg, und daß diejenigen Fachgenossen, die damals — wenn auch unbewußt — den Stein ins Rollen brachten, heute in unserer Mitte weilen.

Es war im Jahre 1887, als der junge Leiter des Laboratoriums der Elberfelder Farbenfabriken, Dr. Carl Duisberg, den während der Ferien in seinem Laboratorium arbeitenden Dr. Otto Hinsberg zu Versuchen veranlaßte, das Paranitrophenol in ein Derivat des Acetanilids überzuführen.

30 000 kg Paranitrophenol lagerten, in alte Petroleumfässer und Behälter aller Art verstaut, auf dem Hofe der Elberfelder Fabrik, und immer größer wurden die Vorräte an diesem wertlosen Nebenprodukt des Dianisidins.

Es war dies um die Zeit, als durch eine eigenartige Verwechslung mit dem ihm äußerlich so ähnlichen Naphthalin in der Kopp'schen Apotheke in Straßburg die starke fieberherabsetzende Wirkung des Acetanilids erkannt wurde. Mit Windeseile flog die Kunde von den überraschenden Eigenschaften dieses so lange schon bekannten Körpers durch die wissenschaftliche Welt, und zum ersten Male wurde so im Jahre 1887 dem Chemiker die Offenbarung zuteil, daß es möglich sein würde, nicht nur durch die komplizierte Synthese chininartiger ringförmiger Basen, sondern auch aus leicht zugänglichen Körpern von einfachen Konstitutionsformeln Fiebermittel, Arzneimittel, Heilmittel zu schaffen.

Begierig griffen Duisberg und Hinsberg die neue Idee auf; bald war die Frage gelöst und, nach Freiburg zurückgekehrt, übergab Hinsberg dem dortigen Professor der Pharmakologie Kast das Äthoxyacetanilid zur Feststellung seiner physiologischen Eigenschaften.

Kast's Versuche erwiesen alsbald, daß das neue Präparat nicht nur ein ebenso gutes, sondern vor allem ein wesentlich ungefährlicheres Fiebermittel sei als das Antifebrin.

So erblickte das Phenacetin und in ihm das erste synthetische Fiebermittel der aromatischen Reihe hier in Freiburg das Licht der Welt.

Im gleichen Jahre war es inzwischen Knorr gelungen, das von ihm dargestellte vermeintliche Chinolinderivat Antipyrin, das infolge seiner hypothetischen Beziehungen zum Chinin schon 1885 von Filehne als Antipyreticum erkannt worden war, als einen Pyrazolonabkömmling zu identifizieren, und damit war der dreifache Beweis geliefert, daß im Gegensatz zu allen bisherigen Anschauungen eine antipyretische Wirkung weder von einem hydrierten Chinolinkern, noch von dem Vorhandensein einer Oxymethylgruppe abhängig sei.

Daß diese neuen Fiebermittel auch tatsächlich wertvolle Arzneimittel waren, das konnten sie bereits in den folgenden Jahren zeigen, als sie gemeinschaftlich zur Be-

kämpfung der nach 30jähriger Pause mit ungeheurer Hefigkeit die ganze Kulturwelt überfallenden Influenza einen Siegeslauf antraten, der in der ganzen Geschichte der Arzneimittel nicht seinesgleichen hat, und ohne den auch wohl die weitere Entwicklung der Arzneimittelsynthese einen wesentlich langsameren Verlauf genommen haben würde.

Die Tatsache, daß zwei bis dahin unbekannte chemische Produkte von ganz verschiedenartiger Konstitution sich als wertvollere Waffe gegen die fast unbekannte Seuche erwiesen als alle bewährten Mittel, lenkte naturgemäß die Augen der ganzen Welt auf dieses neue Gebiet hin, und alsbald drangen Mediziner und Chemiker als Pioniere in dasselbe ein.

Die ersteren auf Grund der Erfahrungen, welche sie und andere vor ihnen schon an bekannten Körpern gemacht hatten, und die sie ohne weiteres darauf führten, zunächst die vorhandenen chemischen Körper auf ihren therapeutischen Wert zu prüfen. Die letzteren, indem sie sich den bereits als wirksam erkannten, aber als Heilmittel ungenügenden oder ungeeigneten Produkten mit dem Rüstzeug der chemischen Synthese näherten und Homologe, Derivate, Doppelsalze, Substitutions- und Kondensationsprodukte derselben darstellten.

So kam es, daß das neuerschlossene Gebiet von durchaus verschiedenen Seiten her und in verschiedenartiger Weise in Angriff genommen wurde, und daß in einer relativ kurzen Zeit, in wenigen Jahren, eine ganz außerordentlich große Anzahl neuer Arzneimittel geschaffen werden konnte, während in den vorangehenden Jahrzehnten, obschon diese gerade die Blütezeit der organischen Industrie bedeuten, von einer pharmazeutischen Synthese kaum die Rede sein konnte, ja auch die Zahl der als physiologisch wirksam bekannten älteren Produkte noch recht gering war.

Trotzdem gab das bisher bereits Geleistete — die Einführung des Chloralhydrates, der Salicylsäure, des Paraldehyds, des Acetophenons, der Urethane und die Wiedereinführung des Bromäthyls in den Arzneischatz — dem Pharmakologen wichtige Anhaltspunkte und erleichterte ihm die Umschau unter den vielen vorhandenen, nur des Tierversuches harrenden Schöpfungen der synthetischen Chemie.

Hierdurch war die Aufgabe des Mediziners im Anfang eine wesentlich leichtere als die des Chemikers, und so ist es zu verstehen, daß in überraschend kurzer Zeit es Männern von Ruf und Erfahrung, wie Liebreich, Kober, Filehne, Schmiedeberg, Kast und v. Mehring gelang, eine große Zahl von chemischen Individuen als wirksame Arzneimittel zu erkennen, und vor allem die beim Phenacetin und Antipyrin gemachte Erfahrung zu bestätigen und zu verallgemeinern, daß auch solchen Körpern eine vollkommen gleichartige Wirkung zukommen kann, welche chemisch nichts miteinander gemein haben.

Am überraschendsten war hierbei die Feststellung der beiden letztgenannten Pharmakologen, von welchen von Mehring bei dem tertiären Alkohol Amylenhydrat und dem Alkoholderivat Acetal, Kast dagegen bei dem weder mit dem Alkohol noch dem Chloralhydrat irgendwie in Beziehung stehenden Sulfonal starke hypnotische Wirkung feststellte.

Wie die Erkennung des Acetanilids als Fiebermittel lediglich einem Zufall zu verdanken war, dürfte auch die ganz überraschende Auffindung der hypnotischen Eigenschaften des Sulfonals lediglich dem Zufall zuzuschreiben sein, daß Kast, nachdem er hier in Freiburg die antipyretischen Eigenschaften des Phenacetins erkannt hatte, von seinem Freiburger Kollegen Baumann diejenigen chemischen Präparate zur pharmakologischen Untersuchung erhielt, die derselbe gerade unter Händen hatte. Baumann arbeitete damals zum großen Entsetzen der Frei-

¹⁾ Vortrag gehalten vom Vorsitzenden der medizinisch-pharmazeutischen Fachgruppe auf der Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker in Freiburg i. B. am 31./5. 1912 (vgl. diese Z. 25, 1182 [1912].)

burger, welche mit Beschwerden über den unerträglichen Mercaptangeruch bis zum Ministerium gingen, über Mercaptole und ihre Oxydationsprodukte, und so konnte K a s t nicht nur in kurzer Zeit das Sulfonal, sondern auch das Trional und Tetronal als wertvolle Hypnotica identifizieren.

Es möge den Freiburgern ein Entgelt für die damals ausgestandenen Leiden sein, daß der Name ihrer Stadt unlösbar verknüpft ist mit dem Namen derjenigen Mittel, welche Jahrzehnte hindurch unzähligen Menschen Linderung und Vergessen gebracht haben, und die erst in allerneuer Zeit von noch wertvolleren Präparaten, dem Veronal, Adalin, Alendrin in den Hintergrund gedrängt worden sind.

Inzwischen war, wie bereits erwähnt, auch von chemischer Seite das neue Arbeitsgebiet energisch in Angriff genommen worden, und man versuchte naturgemäß von den soeben bekannt gewordenen oder den bereits bekannten wirksamen Präparaten aus zu noch wirksameren zu gelangen. Dies mißlang vollkommen.

Zwar entstand aus dem Chloral die Chloralose, das Chloralurethan, das Chloralamid, das Chloralformamid, das Hypnal usw.

Zwar aus dem Antipyrin Derivate aller Art, das Tussol, das Tolypyrin, das Tolysal, das Ferropyrin, das Salipyrin usw.

Zwar aus dem Phenylhydrazin, dem Ausgangsprodukte des Antipyrins, das Pyrodin, das Agathin, das Antithermin.

Zwar wurden Acetanilid und Phenacetin selbst in der verschiedenartigsten Weise variiert, und so entstanden Formanilid, Exalgin, Thymacetin, Malakin, Lactophenin, Phenocoll, Thermodin, Neurodin, Salophen u. a.

Aber keine dieser neuen Mittel erfüllten die Erwartungen. Keines war wirksamer als die Ausgangsprodukte, manche schwächer, manche giftiger, manche nur für Spezialzwecke brauchbar, und fast alle, wohl nur mit Ausnahme des Salipyrins und Salophens, sind heute längst überholt und vergessen.

Dennoch war ihre Herstellung nicht vergebens. Denn zum ersten Male war durch sie der Kliniker in der Lage, vergleichende klinische Versuche an gleichartigen chemischen Körpern von gleichartiger physiologischer Wirksamkeit anzustellen, und der Pharmakologe in den Stand gesetzt, den Einfluß des Austausches oder der Einführung einzelner Gruppen an dem gleichen Atomkomplex in größerem Umfange zu studieren.

Schon zu Beginn dieser Forschungen erhielt man wichtige Anhaltspunkte:

Das Methylsulfonal war vollkommen wirkungslos, das Äthylsulfonal, das Trional wesentlich wirksamer als das Sulfonal selbst.

Das am Stickstoff methylierte Acetanilid, das Exalgin, erwies sich als weniger antipyretisch als Antifebrin, besaß aber eine dem letzteren fehlende analgetische Wirkung.

Der Ersatz des Essigsäurerestes durch denjenigen des niederen Homologen, der Ameisensäure, beim Acetanilid bewirkte steigende Giftwirkung, der Ersatz durch höher molekulare Säurereste wie den Benzoyl-, Salicyl-, Anisylrest Aufhebung der antifebrilen Wirkung usw.

So häuften sich in relativ kurzer Zeit die Einzelerfahrungen, und gar bald glaubte man, schon von Gesetzmäßigkeiten sprechen zu können. Der Ausdruck: „Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung“ wurde zum Schlagwort, und man glaubte die Zeit nahe, wo man ein Mendelejeffsches System der physiologisch wirksamen Komplexe aufstellen, wo man von pharmakophoren Gruppen ebenso wie von chromophoren Gruppen sprechen konnte.

Diese Erwartungen haben sich nicht erfüllt. Wenn man auch in manchen Fällen berechtigt ist, aus dem chemischen Verhalten gewisser Substanzen gegen gewisse Körperbestandteile auf besondere Wirkungen zu schließen, und vorauszusetzen, daß manche Spaltungs-, Oxydations-, Reduktions-, Lösungs- und Fällungserscheinungen, welche im Reagensglase oder auch bei Berührung mit Körpersekreten eintreten, auch im Körper selbst im Kontakt mit den nicht isolierten Körperbestandteilen stattfinden, so treffen doch im allgemeinen derartige Voraussetzungen nicht ein.

Ganz abgesehen davon, daß ein in den Organismus, in den Verdauungstraktus, oder gar in die Blutbahn gebrachter Stoff dort in Berührung mit ganz anderen Agenzien kommt, als außerhalb der Körpers und in ganz anderer Weise angegriffen und verändert wird als vorausgesehen, zeigen die meisten Körper beim Durchgang durch den Organismus ein ganz anderes Verhalten als gegenüber rein chemischen Reaktionen, und es finden hierbei Spaltungen und Synthesen statt, die denjenigen des Chemikers direkt entgegengesetzt sind.

So wird die gegen chemische Einflüsse so außerordentlich widerstandsfähige Bernsteinsäure im Tierkörper leicht zersetzt, und das gegen Alkalien vollkommen indifferente Sulfonal im Organismus vollkommen gespalten.

Zu diesen chemischen Ungesetzmäßigkeiten kommt dann noch die Tatsache, daß viele chemische Substanzen sich im Tierkörper ganz verschiedenartig verhalten, je nachdem dieser Körper einem Kaltblüter oder einem Warmblüter, einem Vogel oder einem Säugetier, ja selbst einem Hund oder einer Katze angehört.

So erwies sich beispielsweise Sulfonal als ein ausgezeichnetes Schlafmittel für Hunde, während diese Wirkung bei Pferden, Rindern und Schafen vollkommen versagte; Mensch und Hund sind gegen Atropin außerordentlich empfindlich, Huhn und Kaninchen fast unempfindlich usw.

Angesichts solcher Unterschiede in der Wirkungsweise der Arzneimittel auf relativ einander nahestehende Tiergattungen war es selbstverständlich, daß die am Tiere gemachten pharmakologischen Erfahrungen nur in wenigen Fällen auf den Menschen zu übertragen waren, ganz abgesehen davon, daß naturgemäß eine ganze Reihe von gewollten oder erwünschten Wirkungen beim Tierversuch überhaupt nicht festgestellt werden konnten, da die Tiere ja nicht in der Lage waren, sich über ihr subjektives und objektives Wohlbefinden selbst zu äußern.

Wenn es auch inzwischen gelungen ist, eine außerordentlich große Anzahl von Wechselbeziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung, — sowohl bezüglich deren Stärke als hinsichtlich ihrer Qualität — festzustellen, wenn sich inzwischen unsere Kenntnisse über das Verhalten chemischer Körper im Organismus und ihren Abbau in demselben erheblich erweitert haben, wenn auch inzwischen, wie beispielsweise durch die epochemachenden Versuche Ehrlichs über die Verwandtschaft gewisser Farbstoffe zu den sensiblen und sensorischen Nerven, über die „Ausschüttung“ von Farbstoffen und Alkaloiden durch gewisse Nervensubstanzen, mancher Lichtstrahl in das Dunkel der im Innern des Körpers sich abspielenden Vorgänge gefallen ist, so müssen wir doch sagen, daß wir auch heute noch von der Aufstellung eines allgemeinen Gesetzes der Arzneiwirkung weit entfernt sind.

Die Pharmakologie hat uns eine Summe von Material, von wertvollem, unschätzbarem Material geliefert, die synthetischen Arbeiten gefördert, die Wertung des Geschaffenen erleichtert und ermöglicht, Fehlgriffe aufgeklärt und Gefahren verhütet. Sie ist eine für die Arzneimittelsynthese unentbehrliche Hilfswissenschaft geworden, aber sie hat es nicht vermocht, so wie man damals hoffte, Führerin zu werden und den Weg zu weisen, den die synthetische Arbeit zu nehmen hatte. Dies um so weniger, als gerade die eklatantesten, die wertvollsten Eigenschaften sich manchmal nicht aus den Konstitutionsformeln schließen, nicht auf Grund des Tierversuches voraussagen, ja nicht einmal in der ersten klinischen Prüfung feststellen lassen.

Sie zeigen sich vielmehr erst beim langjährigen Gebrauche, wie dies beim Pyramidon der Fall ist, welches fast 10 Jahre lang unbeachtet geblieben ist und erst nach allmählicher Erkenntnis seiner spezifischen Wirkungsweise heute seine Muttersubstanz, das Antipyrin, an Bedeutung weit überflügelt hat.

Sie zeigen sich andererseits nicht bei der Prüfung durch den Kliniker, sondern erst in der allgemeinen Praxis des Hausarztes. So beim Aspirin, von dem weder der Chemiker, noch der Pharmakologe etwas mehr als eine milde Salicylwirkung erhofft hatte, und welches sich als ein Universalheilmittel par excellence, als ein Schmerzstiller ohne gleichen

erwiesen hat, ohne daß wir heute auch nur die geringste Erklärung für diese abnorme Wirkung einer einfachen Acetylierung hätten, die sich in ihrem vollem Umfange erst in langjähriger, vielseitiger Anwendung gezeigt hat.

Sie zeigen sich vor allem da, wo ein Präparat nicht auf die speziellen Krankheitssymptome und den Krankheitsverlauf, sondern im wesentlichen auf den Allgemeinzustand, auf die Nahrungsaufnahme, auf das subjektive Wohlbefinden einwirkt, wie dies beispielsweise bei den ursprünglich als Antiptisica gedachten Guajacolderivaten Thiocol und Sirolin der Fall ist, die ihrer chemischen Konstitution nach vom pharmakologischen Standpunkte aus als vollkommen wertlos hätten betrachtet werden müssen.

So kam es, daß die Pharmakologie sich mehr und mehr auf die Prüfung des durch die Synthese Geschaffenen, auf die Feststellung seiner Wirkungen und Nebenwirkungen beschränkte, und daß die weitere Entwicklung der Arzneimittelsynthese im wesentlichen nicht auf Theorie, sondern auf Empirie beruhte, wobei die anfangs einheitlichen Wege sich immer mehr und mehr verzweigten, je nachdem sie von chemischen Gesichtspunkten oder von solchen medizinischer Natur ausgingen.

Bald war es ein neu entdecktes oder vor allem ein neuerdings technisch zugänglich gemachtes Ausgangsprodukt, wie das synthetische Guajacol, der auf billigem Wege gewonnene Formaldehyd, das fabrikmäßig hergestellte Phosgen, welche zur Herstellung von Derivaten einluden.

Bald eine neu auftauchende Reaktion, ein wissenschaftlicher Fortschritt auf ganz anderem Gebiete chemischer Eorschung, der auf die pharmazeutische Synthese übertragen wurde.

Bald zeigte das besondere Verhalten eines Mittels den Weg, auf welchem neue oft ganz anderen Wirkungsbe-reichen angehörige Präparate geschaffen werden konnten, wie beispielsweise die Übertragung des sog. Salolprinzips auf die Kohlensäure vom ätzenden Guajacol zum milden Duotal und Creosotal (Seifert) führte und später es ermöglichte, im Euchinin (Weller) und Aristochin (Fritz Hofmann) das Chinin seiner Bitterkeit zu entkleiden.

Bald gab die Aufdeckung von unvorhergesehenen Wirkungen eines Produktes Anhaltspunkte für die Weiterarbeit, wie beispielsweise die Feststellung, daß das angeblich künstliche Spermin Majerts, das Piperazin, nicht Spermin, sondern Äthylendiamin sei und starkharnsäurelösende Eigenschaften besitze, zur Darstellung des Lysidins (Liebreich), des Lycetols (Störmer), des Urotropins (Nicolaier), und später des Citarins und Helmitols (Eichengrün und Berendes) geführt hat.

Sehr wichtig und sehr erfolgreich waren die Bestrebungen, unerwünschte physikalische oder physiologische Eigenschaften zu beseitigen und aus unbrauchbaren chemischen Produkten wertvolle Arzneimittel zu machen.

Bahnbrechend war in dieser Hinsicht das Tannigen (Meyer), bei dem durch einfache Acetylierung die Wirkung des Tannins auf die Magenwände vollkommen aufgehoben und ein wertvolles Darmadstringens geschaffen wurde, welches alsdann zur Herstellung einer großen Reihe ähnlicher Präparate, des Tannoforms, des Tannalbins, des Tanocols, des Tannons usw. Anlaß ab, bei welchen auf anderem Wege durch Bindung an Albumin, an Gelatine, durch Kondensation mit Formaldehyd ebenfalls unlösliche Körper unter Erhaltung der Tanninwirkung geschaffen wurden.

Umgekehrt gelang es, im Diuretin, in Urophelin und später im Agurin das schwer lösliche Theobromin durch Überführung in Doppelsalze in eine leicht lösliche Form überzuführen und in seiner Wirkung wesentlich zu verstärken, ein Vorgang, der in der Folge zu Synthesen führte, bei welchen auch auf andere Weise, wie beispielsweise durch Einführung von Säuregruppen, Aminoalkoholen usw., Wasserlöslichkeit schwer löslicher und deshalb ungenügend wirksamer Körper herbeigeführt wurde.

Wieder andere Versuche richteten sich darauf, an sich unlösliche, aber in alkalischen Medien, also auch in dem Wund-

sekret lösliche Verbindungen in schwerer lösliche und infolgedessen weniger reizende und langsamer resorbierbare Form überzuführen.

Diesen Bestrebungen verdankte das Dermatol (Liebrecht) und die vielen ähnlichen Streupulver und Darmantiseptica, wie Airol, Vioform, Xeroform usw., ihren Ursprung, vor allem aber auch die schier un-absehbare Klasse der Jodoformersatzmittel, mit denen nach den ersten großen Erfolgen des Jodols (Ciamician), des Sozodols (Trommsdorf) des Aristols und Euophens (Messinger und Vortmann) die Welt überschwemmt wurde. Dies nicht, weil ein Bedürfnis vorlag, sondern weil wohl keine chemische Synthese auf dem Arzneimittelgebiet einfacher war, als die Herstellung leicht jodabspaltender organischer Körper.

Nicht unbedeutend ist die Zahl derjenigen Arzneimittel, deren Entstehen einem Zufalle, einer irrtümlich aufgestellten Konstitutionsformel, einer Verwechslung oder einer unvorhergesehenen Wirkung zuzuschreiben ist.

Typisch in dieser Beziehung dürfte wohl die überraschende Beobachtung der Abführwirkung des Purgens (Zoltan v. Vamossy) sein, welches auf den ungewollten Effekt eines zur Steuerkontrolle mit Phenolphthalein versetzten Tokayerweines zurückzuführen ist.

Auffallend gering dagegen ist der Einfluß, den die Fortschritte der wissenschaftlichen Synthese auf die Entwicklung neuer Arzneimittel ausübten. Hier sind eigentlich die Arbeiten Skraups die einzigen von durchschlagender Bedeutung. Sind doch auf die Skraupsche Chinolinsynthese nicht nur die ersten synthetischen Fiebermittel, das Kairin, Tallin und später das Orexin, sowie das Analgen, das Loretin, das Chinaseptol, das Chinosol usw. zurückzuführen, sondern vor allem auf die bequeme Skraupsche Acetylierungsmethode eine große Zahl unserer wertvollsten Arzneiprodukte. Dagegen sind andere wichtige Methoden, wie die bahnbrechenden Arbeiten von Sabatier und Senderens, ja selbst die Grignardsche Reaktion die in der wissenschaftlichen Synthese zur Herstellung von Tausenden von neuen Körpern geführt hat, für die Arzneimitteldarstellung lange Zeit bedeutungslos geblieben und erst in den letzten Jahren durch Fournau im Stovain und durch Hofmann im Isopral und vor allem im Aypin zu Ehren gelangt.

Im allgemeinen beruhen gerade die wichtigsten Arzneimittel auf relativ einfachen Operationen. Denn bei weitem der größte Teil der ersteren stellt nicht neuartige chemische Körper von neuartiger Konstitution und neuartigen Eigenschaften dar, sondern vielfach gleichartige miteinander in nahen Beziehungen stehende und in ihren physikalischen oder chemischen oder physiologischen Eigenschaften gewissermaßen gegeneinander abgestimmte Stufen der gleichen therapeutischen Grundwirkung dar.

Ein prägnantes Beispiel hierfür bietet die Unzahl der durch einfache Halogenisierung hergestellten Jod- und Brompräparate, bei denen die chemische Synthese auf denkbar einfachsten und altbekannten zum Teil vollkommen übereinstimmenden Verfahren beruhte, und auch die Wirkung stets eine einfache Jod- und Bromwirkung war. Und doch wie groß ist der Unterschied der zur Bindung der Halogene benutzten Grundstoffe. Wie verschiedenartig diese Bindung selbst. Wie ungleichmäßig ihre Spaltungsgeschwindigkeit. Wie verschieden ihr Verhalten im Organismus. Wie wenig haben Jodoform, Aristol und Isoform miteinander gemein in bezug auf ihre Wirkungsweise. Wie verschieden ist das Verhalten des Jodipins, des Jodeigons, des Jodthions und des Sajo-dins, ihre Indication und die Art ihrer Anwendungsweise!

Gerade die Anwendungsweise spielt eben in der modernen Therapie eine sehr große Rolle, denn von ihr ist häufig die Wirkung des Medikamentes vollkommen abhängig. Was nützt das beste Antisepticum, wenn es durch das Körpereweiß gebunden, d. h. unwirksam gemacht wird! Was das beste Gichtmittel, wenn es zu Kohlensäure verbrannt wird, ehe es seine harnsäurelösenden Eigenschaften entfalten konnte. Was das beste Stypticum, wenn es die Schleimhäute anätzt und verschorft! Was das beste

Sedativum, wenn es in kürzester Zeit schon wieder ausgeschieden wird!

Hier war dem synthetischen Chemiker ein reiches Arbeitsfeld geboten, nicht nur in bezug auf die Aufhebung unerwünschter, die Erteilung wünschenswerter Eigenschaften, auf die Regelung der Spaltung und Resorptionsverhältnisse, sondern auch in bezug auf die Darreichungsweise, durch die das Medikament möglichst nahe an den Ort minoris resistentiae, an den Krankheitsherd herangebracht oder andererseits verhindert werden sollte, daß es am Krankheitsherde selbst durch die Körpersekrete ausgefällt, gebunden oder sonstwie unwirksam gemacht würde.

Typisch in dieser Beziehung sind die modernen Silberpräparate, das Argonin (Liebrecht), das Protargol (Eichengrün), in der Pharmakopoe neuerdings als *Argentum proteinicum* bezeichnet, das Largin (das Protalbinsilber Liliensfelds), das Albargin (Liebrecht), das Argentamin (A. Schmidt), das Argyrol (Barnes), das Nargol (Schwickerath) u. a., bei welchen nicht nur die Reizwirkung des Silbers auf die Schleimhäute vermindert oder aufgehoben, sondern vor allem auch eine Fällung des Metalles durch Bildung von unlöslichen Eiweißverbindungen vermieden wurde. Dieses Prinzip hat dann späterhin zu einer großen Reihe anderer Metallverbindungen des Kupfers, des Wismuts, des Quecksilbers geführt, bei welchen nicht nur Indifferenz gegenüber den Körpersekreten, wie beim Sublamin (Wiechmann), sondern zum Teil auch wie beim Asurolo (Schöller & Schrauth) eine beträchtliche Entgiftung ohne Beeinträchtigung der bactericiden Wirkung erzielt wurde.

Auf der anderen Seite wurde versucht, solche Arzneimittel, welche per os nicht sicher oder nicht schnell genug wirkten, welche schlecht vertragen wurden oder deren Aufnahme vom dem Kranken verweigert wurde, auf intravenösem oder subcutanem Wege einzuverleiben. Ist dies auch in manchen Fällen gelungen, so fehlt uns doch heute noch, trotz der ermutigenden Erfolge des Luminals (Hoerlein) das speziell von dem Psychiater so sehr ersehnte sicher wirkende subcutane Schlafmittel und ebenso das synthetische subcutane Abführmittel, dessen Herstellungsmöglichkeit seit kurzem durch das Hormonal (Zuelzer) außer Zweifel gesetzt worden ist.

Mit größerem Erfolge wurde die stomachale Einverleibung durch die percutane ersetzt, indem die Aufnahmefähigkeit der Haut dazu benutzt wurde, die wirksamen Substanzen schneller und konzentrierter zur Einwirkung zu bringen, als dies per os möglich war. Zu diesem Zwecke mußten naturgemäß Körper hergestellt werden, die einerseits die Epidermis leicht passierten, ohne bei der Einreibung Reizungen oder gar Ekzeme hervorzurufen, und die sich andererseits in der Blutbahn leicht und vollkommen spalteten. Als erstes percutanes Salicylderivat entstand unter diesem Gesichtspunkte das leicht resorbierbare Mesotan (Eichengrün & Callen) und später die neutralen Salicylester Salit (Seifert), Spirosal (Hofmann) und der in analoger Weise zu applizierende Guajakolester Monotal (Berendes).

Die bei diesen Präparaten ausschlaggebende leichte Spaltbarkeit und große Resorptionsfähigkeit einfacher Ester zeigte sich auch bei anderen Versuchen, therapeutisch wichtige Säuren und Alkohole durch Esterifizierung in ihren Resorptionsverhältnissen zu beeinflussen, und so entstanden vor allen die wertvollen Baldrianpräparate Validol, Valisan, Bornyval, Gynoval, Valyl, der Menthol-ester: Coryfin, die Santalolester: Santyl, Thyresol usw.

Überhaupt hat sich die Methode der Esterifizierung als überaus fruchtbar erwiesen und hat unter anderem ein Gebiet in überraschender Weise leicht zugänglich gemacht, welches am längsten einer Erschließung durch die Synthese widerstanden hatte, nämlich: das Gebiet der Anästhetica. Das rätselhafte Genußmittel der peruanischen Indianer, die Coca, hatte sich in der Hand deutscher Forscher in das schön krystallisierte Cocain verwandelt, dessen wunderbaren, schmerzstillenden Eigenschaften einerseits, und dessen hoher Preis, der 1885 13 000 M., und im Anfang der neunziger Jahre immerhin noch 600 M betrug, anderer-

seits, die Bestrebungen zur Schaffung eines synthetischen Cocainersatzes lebhaft anregten.

Trotzdem gelang es erst 1896, im Eucain (Mering), 1897 im Holocain (Täuber) auf recht kompliziertem Wege die ersten Anästhetica herzustellen. Um so überraschender war die Tatsache, daß es bald darauf Einhorn gelang, im Orthoform, dem einfachen Methylester der Amidooxybenzoesäure, und später Ritsert im Methylester der Paraoxybenzoesäure selbst Anästhetica von überraschend starker Wirkung aufzufinden, und hierdurch die Beobachtung Ehrlichs zu verallgemeinern, daß die Estergruppe die wirksamen Körper an die Nervensubstanz „heranbringt“, und erst hierdurch eine anästhetische Wirkung ermöglicht.

Sind nun in der Folgezeit außer den Derivaten des Orthoforms und Anästhesins auch noch eine Reihe anderer sehr wirksamer Anästhetica, wie das Acoïn, Novocain, Stovain, Alynin hergestellt worden, so haben sich die hochgespannten Erwartungen, die an diese Präparate geknüpft wurden, doch nicht erfüllt, denn es ist nicht gelungen, das Cocain aus seiner dominierenden Stellung zu verdrängen.

Dies liegt daran — und dies ist ein prägnantes Beispiel für die Verschiedenheit des therapeutischen Wertes bei Gleichartigkeit physiologischer Wirkung — daß allen synthetischen Anästhetica die gefäßverengernde Wirkung des Cocains, durch welche Blutleere des Operationsfeldes erzeugt wird, fehlte.

Aber auch hier wußte sich die synthetische Chemie zu helfen, indem anfänglich diese erwünschte Nebenwirkung durch gleichzeitige Anwendung von Nebennierenextrakt und später des synthetisch hergestellten wirksamen Prinzips dieses eigenartigen Körpersekretes des Adrenalins herbeigeführt wurde.

Die Aufklärung der Konstitution des Adrenalins durch v. Fürth und sein Aufbau aus dem Brenzcatechin durch Stolz (= Suprarenin Höchst) dürfte mit zu den schönsten Leistungen auf dem Gebiete der Arzneimittelwissenschaft gehören.

Sie steht allerdings nicht vereinzelt da, sind doch auf dem Gebiete der künstlichen Herstellung von Pflanzenbasen Großtaten zu verzeichnen, welche nicht hinter den bahnbrechenden Arbeiten eines Gräbe, eines Liebermann, eines Adolph v. Baeyer zurückstehen, wenn sie auch vielleicht nicht die wirtschaftlichen Erfolge gehabt haben wie die Erfindung des künstlichen Alizarins.

Nachdem schon Willstätter durch seine geniale Cocainsynthese das erste therapeutisch wertvolle Alkaloid auf künstlichem Wege hergestellt hatte, gelang es Emil Fischer, seine langjährigen synthetischen Arbeiten auf dem Puringebiete durch Auffindung eines technisch gangbaren Weges zur Herstellung der so überaus wichtigen Xanthinbasen des Theobromins, des Coffeins und des Theophyllins zu krönen. Und während noch seine Mitarbeiter, die Gebr. Ach., mit der Überführung der neuen epochemachenden Synthese aus dem Laboratorium in den Fabrikbetrieb beschäftigt waren, gelang es Fischers jetzigem ersten Assistenten, Wilhelm Traube, auf einem anderen Wege direkt von den einfachsten Grundstoffen, der Essigsäure, dem Ammoniak und der Blausäure ausgehend, zum Theophyllin zu gelangen. So wurde dies bis dahin nur in kleinsten Mengen aus dem Tee isolierte mächtige Diureticum leicht zugänglich.

Die Synthese dieses unter dem Namen Theocin in den Handel gekommenen Alkaloids verläuft in zwölf vollkommen getrennten Fabrikationsphasen, welche ich nebenstehend (vgl. Fig. 1) schematisch vorführe, da sie wohl in allererster Linie geeignet ist, zu zeigen, welche außerordentlichen technischen Leistungen zu vollbringen sind, um der Natur die kleinen Geheimnisse, die ihr die Wissenschaft bereits abgelauscht hat, auch wirklich nachzumachen. Trotzdem ist dies nicht nur in weiterem Maße gelungen, wie die ebenso schöne, wie komplizierte Hydrastinsynthese Deckers beweist, sondern es ist zum Teil sogar geglückt, die Natur schon zu übertreffen, indem man durch rein chemische Umwandlungen ihre Produkte in solche von anderer, besserer oder einheitlicherer Wirkung überführt.

So entstand aus dem Morphin das synthetische Codein, die Sedativa, Peronin, Dionin, Heroin, aus dem Narcotin durch Oxydation das für den Gynäkologen so wichtige Stypticin, es entstanden aus undefinierbaren Extrakten reine krystallinische Körper, wie das Digitoxin und das genau dosierbare Digalen, kurz, es wurden gerade auf dem schwierigen Gebiete der Alkaloid- und Glykosidchemie große Erfolge errungen und neue Arzneimittel von bleibendem Werte geschaffen.

Überhaupt unterscheiden sich die Arbeiten der letzteren Jahre in bezug auf ihre wissenschaftliche Qualität von denjenigen des Beginnes der neuen Epoche.

Während damals, wie bereits erwähnt, rein empirisch gearbeitet und aus der Fülle des Vorhandenen geschöpft werden konnte, während infolge des großen Interesses der ärztlichen Kreise für dieses neue Arbeitsgebiet jedes, auch das einfachste und in keiner Weise etwas Neues bietende Präparat Beachtung fand, während große Nebengebiete, wie dasjenige der Organotherapeutica, der Sera, der Nähr-

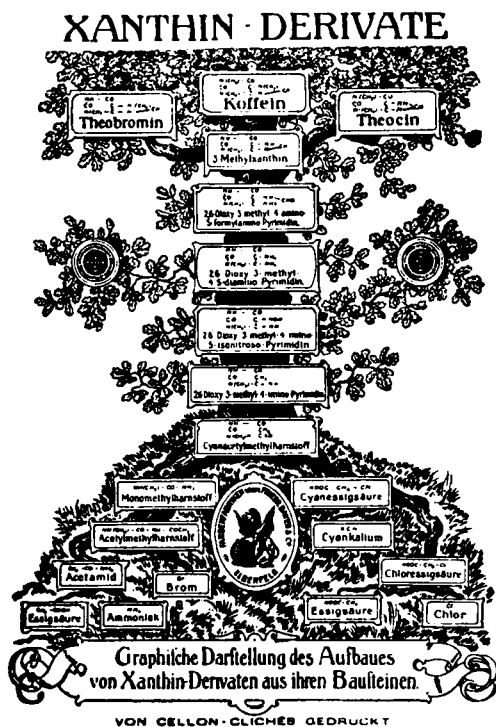


Fig. 1.

mittel, der Desinfektionsmittel durch das Auftauchen neuer Gesichtspunkte plötzlich erschlossen wurden und zu Neuschöpfungen reichlich Gelegenheit gaben, änderte sich dies mit der Zeit vollkommen. Die Leichtigkeit der Herstellung von Analogieprodukten, — es sei nur an die unabsehbare Zahl der Salicylpräparate erinnert, — die Lancierung der gleichen chemischen Produkte unter verschiedenen Namen, und diejenige wertloser Präparate und beliebiger Rezeptgemische durch ad hoc geschaffene Fabriken und Fabriken zweifelhaftester Art, hatten allmählich zu einer Überproduktion geführt, die eine Reaktion herbeiführen mußte, und glücklicherweise auch herbeigeführt hat.

Es gibt heute keinen Menschen, der sämtliche auf den Markt gebrachten Arzneimittel auch nur dem Namen nach zu kennen vermöchte, sind doch allein in dem Riedelschen Mentor vom Jahre 1908 ca. 4500 Präparate, die alle einen mehr oder weniger geschmackvollen Namen besitzen, aufgeführt, und das Ergänzungsheft von diesem Jahre führt wieder weitere ca. 950 Präparate an.

Aus dem vor 25 Jahren erst angepflanzten, üppig gedeihenden Walde war im Anfange des 20. Jahrhunderts ein Urwald entstanden, durch den auch der Fachmann sich kaum mehr einen Weg zu bahnen wußte.

Das Unkraut der Pseudosynthetica bedeckte den Boden, das Gestrüpp der Gemische und Mixturen versperrte den Zugang zu den gesunden Baumbeständen, und an diesen selbst rankte sich das Sohlinggewächs der Geheimmittel empor und

suchte sie zu ersticken. Nur die gewaltigen Baumriesen die fest im Erdreich wurzelten und all das Gestrüpp weit überragten, konnten infolgedessen gedeihen und zum Lichte emporwachsen, und sie allein sind es, die dauernde Beachtung gefunden haben.

In der Tat ist die **Überproduktion**, die eine Zeitlang der pharmazeutischen Industrie ernste Gefahr zu sein drohte, für sie von großem Nutzen geworden, sind doch heute die Zeiten, wo jedes wertlose Präparat, ja jedes Schwindelmittel einer ärztlichen Empfehlung sicher war, wenn ihm nur durch eine märchenhafte Konstitutionsformel, durch einen lateinischen, oder vielmehr küchenlateinischen Namen ein wissenschaftliches Mäntelchen umgehängt war, vorüber, und ist doch heute durch die gewaltigen Fortschritte der pharmakologischen Prüfungsmethoden, durch die große Vorsicht und Zurückhaltung der klinischen Gutachter, durch die geringe Beachtung der Einführungsarbeiten und Publikationen aus nicht kompetenter Feder, und nicht zum mindesten durch die ganz allgemein vorhandene Skepsis des ganzen

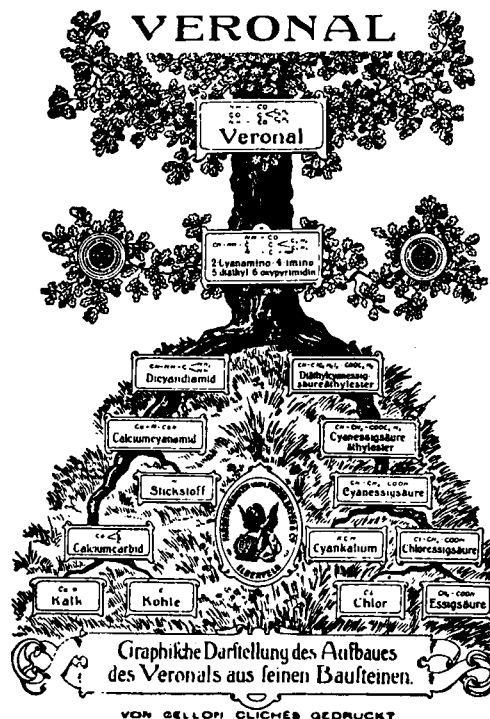


Fig. 2

Ärztstandes die Gewähr gegeben, daß nur Präparate von wirklichem Werte, von tatsächlichen Vorzügen gegenüber den bereits vorhandenen in die Praxis eingeführt werden.

Des Zustandes kann sich die pharmazeutische Industrie nur freuen, denn nur darin liegt auch die Sicherheit dafür, daß die unendlichen Mühen und bedeutenden Kosten, die heutzutage die Auffindung eines neuen Arzneimittels, für das Chemiker und Pharmakologen in großer Zahl Vorstudien, Orientierungsarbeiten, Synthesen in oft jahrelanger Tätigkeit auszuführen haben, und anderseits die überaus komplizierte technische Darstellung solcher Präparate erfordert — wie sie aus vorstehendem Schema der Veronalsynthese (Fig. 2) hervorgeht — nicht umsonst geleistet werden.

Daß dies nicht der Fall ist, das zeigen die Schöpfungen der letzten Jahre, die, trotzdem sie auf Gebieten zu verzeichnen sind, auf denen wir bereits eine ganze Reihe von vorzellflichen Präparaten besitzen, doch wiederum eine wirkliche Bereicherung des Arzneischatzes bedeuten, und wie beispielsweise das Sajodin, das Veronal, das Adalin, das Atophan, das Pantopon, das Bromural, dem Ärzte heute schon unentbehrlich sind.

Trotz dieser bedeutenden Erfolge der Arzneimittelsynthese müssen wir aber eingestehen, daß das eigentliche Ziel derselben bis zum heutigen Tage nicht erreicht ist. Wir haben in den synthetischen Präparaten Mittel zur Linderung von Schmerzen, zur Abkürzung des Krankheits-

verlaufes, zur Kräftigung des Kranken, zur Bekämpfung der Einzelsymptome, zur Prophylaxe und zur Desinfektion, kurz, wir haben Hilfsmittel aller Art geschaffen, aber keine Heilmittel.

Gar wenige der synthetischen Arzneimittel besitzen einen spezifischen Einfluß auf den Krankheitsverlauf, keines eine unfehlbare Heilwirkung, wie sie das Chinins bei der Malaria zeigt. Gegen das ganze Heer der Infektionskrankheiten vom einfachen Schnupfen bis zur völkermordenen Tuberkulose sind wir machtlos: weder Scharlach, noch Diphtherie, weder Typhus noch Pneumonie können durch eines unserer modernen Arzneimittel wirksam, geschweige denn sicher bekämpft werden. Hier versagt die rein chemische Synthese, hier muß eine neue Kunst, eine neue Wissenschaft einsetzen, hier müssen wir neue, andere Wege wandeln. Und dass diese möglich sind, daß wir hoffen dürfen, statt auf dem Wege rein chemischer, auf dem Wege biologisch-chemischer Forschungen, auch Waffen zur Bekämpfung parasitärer Krankheiten erringen zu können, das haben uns die Erfolge des Salvarsans gezeigt. Die Anschauungen Ehrlichs, daß die Wirkung jedes Giftstoffes auf eine Zelle nicht nur von der chemischen Natur des Giftes, sondern auch von der physiologischen Natur der Zelle abhängt, und daß es notwendig und auch möglich sei, solche Gifte zu finden, die für die normale Zelle des tierischen Körpers ohne wesentliche Wirkung sei, während es die Zellen tierischer Parasiten selbst dann noch schädigen oder vernichten könne, wenn diese in tierische Gewebe eingeschlossen sind, — haben sich bewährt. Sie sind es, die ihn in jahrelanger Arbeit über das Trypanrot und die Phenylarsinsäuren zu den Arsenobenzolen, zum Salvarsan und neuerdings zum Neosalvarsan geführt haben, und die nicht nur den aussichtsreichen Arbeiten Morgenroths, Neubergs, von Wassermanns u. a. zur Grundlage dienten, sondern überhaupt die Basis der modernen Chemotherapie bilden.

Vor 25 Jahren stand die Wissenschaft vor dem dunklen Gebiete der chemischen Synthese von Arzneimitteln und hat es vermocht, in diesem kurzen Zeitraume dasselbe vollkommen zu durchleuchten und zu erforschen. Heute steht sie neuerdings vor einem unbekannten, anscheinend noch weit schwieriger zu erforschenden Gebiete, vor einer ungelösten, ja kaum lösbar erscheinenden Aufgabe, derjenigen der Schaffung wahrer Heilmittel.

Daß es möglich sein wird, dies Ziel zu erreichen, eine Infektionskrankheit medikamentös zu heilen und zu bekämpfen, das ist durch das Salvarsan bewiesen: die Frambösie, die bis dahin unheilbare Spirochätenkrankheit der Tropen existiert nicht mehr, die Kranken sind geheilt, die Spitäler geschlossen, zum ersten Male ist eine Seuche endgültig erloschen. Das läßt uns die Zeit erhoffen, in der ein solcher Erfolg nicht mehr Ausnahme, sondern Regel wird, in der die Lösung: Abtötung der lebenden Parasiten im erkrankten Organismus ohne Schädigung des letzteren nicht mehr als Utopie, sondern als gelöstes Problem erscheint.

Die Bürgerschaft Bostons setzte ihrem Mitbürger Morton, dem Erfinder der Äthernarkose, wohl einem der größten Wohltäter der Menschheit, ein Denkmal, das die Widmung trägt:

„Dem Siege der Wissenschaft über den Schmerz.“

Möge die neuanebrechende Epoche der Arzneimittelsynthese bald den vollen Sieg uns bringen:

„Den Sieg der Wissenschaft über die Seuche!“ [A. 162.]

Was sich alles Chemiker nennt.

Ein Beitrag zur Standesfrage der Chemiker.

Von FRITZ SCHARF, Leipzig.

(Eingeg. 8./12. 1912.)

Ein Ausfluß des Trägheitsgesetzes, dem die Volksmassen gerade so gut unterworfen sind, wie die Massen im physikalischen Sinne, scheint es zu sein, wenn, wie immer wieder

zu sehen ist, unser Stand noch nicht das ihm auf Grund der Ausbildung und Leistung seiner Angehörigen gebührende Ansehen genießt. Freilich hat sich darin, wenn wir unsere älteren Fachgenossen erzählen hören, schon viel gegen früher zum besseren gewendet. Immerhin aber werden noch manche Jahre vergehen, bis die offenkundige Inkongruenz zwischen der Bedeutung und dem Ansehen des Chemikerstandes beseitigt ist.

Auf einen der wesentlichsten Gründe hierfür möchten wir im folgenden näher eingehen.

Es ist eine schon oft beklagte Tatsache, daß der Titel „Chemiker“ und „Ingenieur“ nicht ausschließlich den akademisch Gebildeten vorbehalten ist, sondern sogar von der Gesetzgebung und Rechtsprechung geradezu für vogelfrei erklärt wird. Wer also von unseren Standesgenossen sich nicht wenigstens des Prädikates „Dr.“ oder „Dipl.-Ing.“ erfreut, läuft jeden Augenblick Gefahr, mit einem Haarwuchs- oder Haarfärbemittel fabrizierenden Friseur oder einem gleichfalls zu Höherem berufenen ehemaligen Gläserpüler einer Apotheke auf eine Stufe gestellt zu werden, eben weil diese Menschheitsbeglucker, insbesondere auch in ihren geschäftlichen Ankündigungen, sich vor aller Welt als Chemiker und ihre Betriebe als chemische Laboratorien oder chemische Fabriken bezeichnen dürfen.

Schon oft ist, wie gesagt, über diesen Übelstand Klage geführt worden, und vergeblich hat man darüber gesonnen, wie hier Wandel geschafft werden könnte.

Auf diese Verhältnisse warfen zwei letzthin ergangene Gerichtsentscheidungen so grelle Streiflichter, daß wir uns mit ihnen näher befassen möchten, nicht nur, weil die Fälle so recht typisch erscheinen, sondern auch, weil uns der eine von ihnen einen Fingerzeig gibt, wie vielleicht dieser Krebschaden beseitigt werden könnte.

In beiden Fällen standen zwei „Chemiker“ unter Anklage; beide wurden verurteilt, der eine wegen mehrfacher schwerer Betrugereien und wegen Diebstahls, der andere wegen unlauteren Wettbewerbs.

Aber was waren das für Chemiker! Der eine war ein lediglich aus der Volksschule hervorgegangener Laborant, der überhaupt keine regelrechte chemische Ausbildung erfahren hatte (er befand sich in untergeordneter Stellung in der Verwaltung eines Leipziger chemischen Universitätsinstitutes), der andere war ein Apotheker, der es nicht bis zum pharmazeutischen Staatsexamen gebracht hatte. Beide aber wurden vom Gericht als Chemiker behandelt und als solche unter Anklage gestellt, nur weil sie sich selber diesen Titel beigelegt hatten. Mit dem gleichen Recht hätte der als Hauptmann von Köpenick berühmt gewordene Schuster vom Gericht als Hauptmann Voigt behandelt werden müssen; wenigstens muß diesem wohl von jedermann das Zeugnis ausgestellt werden, daß er seine Rolle mindestens ebenso täuschend gespielt hat, wie jene beiden die ihre.

Wenn also sogar die Richter und der Staatsanwalt nicht dazu in der Lage sind, objektiv festzustellen, daß Leute von der eben gekennzeichneten Vor- und Ausbildung nie und nimmer Chemiker sind, dann dürfen wir uns auch nicht wundern, wenn in weiten Kreisen der Bevölkerung solche Unterscheidungen nicht angestellt werden, zumal Berichte über solche Gerichtsverhandlungen von den Tageszeitungen kritiklos abgedruckt werden.

Den zweiten Fall möchten wir uns nun noch etwas genauer ansehen, wobei wir das Folgende einem uns zugewandten Berichte entnehmen.

„Der Chemiker Otto K., der zwar pharmazeutische Studien gemacht und in Apotheken gearbeitet, seine Ausbildung jedoch nicht mit dem Staatsexamen abgeschlossen hat, betrieb unter dem Namen seiner Frau ein chemisches Laboratorium, in dem er chemisch-pharmazeutische Präparate, in der Hauptsache Mittel gegen Männerschwäche, wie „Athanan“, „Opiazitin“ und „Opiazitol“, ferner ein Mittel gegen Frauenleiden „Frauenwohl“ genannt, herstellte. Für diese Fabrikate entfaltete er im Jahre 1911 in Annoncen in großen Tagesblättern, sowie in Broschüren, eine ausgiebige Reklame. In den Annoncen lautete es am Schluß der Anpreisung: „Fabrik und Alleinvertrieb für Europa Apoth. K.“ Daß die Abkürzung „Apoth.“ als „Apotheker“ zu lesen war, ging aus den Reklamebroschüren her-