

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

70. Jahrg. Nr. 7/10. — Abteilung A (Vereinsnachrichten), S. 127–146 — 6. Oktober.

A. Binz: Chemische Forschung und medizinische Anwendungen.

Vorgetragen in d. besond. Sitzung d. Deutschen Chemischen Gesellschaft am
19. Juni 1937.]

(Eingegangen am 29. Juni 1937.)

Wenn der Chemiker ein neues Präparat hergestellt oder etwa aus natürlichem Rohstoff gewonnen hat, dann erhebt sich die Frage: Wozu läßt es sich verwenden? Die Antwort ist mitunter leicht, wie z. B. bei Farbstoffen oder Explosivstoffen; da sieht man schon aus den Formeln und den äußeren Eigenschaften, was man vor sich hat, und bekannte Untersuchungsverfahren geben dann rasch Bescheid über die etwaige Verwendbarkeit.

In anderen Fällen aber ist jene Frage schwer zu beantworten. Ein tragisch gewordenes Beispiel ist das des Heliums. Nachdem es 1868 spektroskopisch auf der Sonne und 1895 von Ramsay auch auf der Erde entdeckt worden war, erschien darüber eine Glosse im Londoner „Punch“. Das Helium, als Sonnenbewohner dargestellt, machte sich über Ramsays Entdeckung etwa¹⁾ mit den Worten lustig: „Jetzt haben sie mich endlich auch auf der Erde gefunden. Es hat lange genug gedauert. Wie lange wird es dauern, bis sie wissen, was sie mit mir anfangen können?“

Der Verfasser dieses harmlosen Scherzes konnte nicht ahnen, in welcher grausiger Weise seit dem Unglück von Lakehurst die Frage der Beschaffung und Verwendung des Heliums mit der Luftschiffahrt verknüpft ist.

Dasselbe Rätselraten kennzeichnet auch die chemische Forschung in bezug auf ihre etwaigen medizinischen Anwendungen, da man diese nur durch zufällige Entdeckungen oder durch langwierige und kostspielige Forschungen erfährt.

Aus Zufälligkeiten verbunden mit scharfer Beobachtungsgabe müssen die wertvollen Entdeckungen entstanden sein, die aus der Volksmedizin verschiedener Zeiten und Länder stammen.

Dahin gehört z. B. die Erkenntnis der Heilkraft des Quecksilbers bei Hautkrankheiten, insbesondere Aussatz, eine Entdeckung, die angeblich²⁾

¹⁾ Nach dem Gedächtnis wiedergegeben. Die Redaktion des „Punch“, an die ich mich mit der Frage gewandt hatte, ob das Original auffindbar sei, antwortet mir, das sei beim Durchsuchen der Jahrgänge 1895 und 1896 leider nicht gelungen.

²⁾ vergl. Fischl u. Schlossberger, Handb. d. Chemotherapie 2, 761 (Leipzig 1934); s. daselbst auch über die Geschichte des Chinins.

schon im 3. Jahrtausend vor Christi Geburt von den Chinesen gemacht wurde. Dazu fügten die Araber die noch heute gebräuchliche Anwendungsart des Quecksilbers in Form der grauen Salbe, so daß dieses Heilmittel bereit stand, als bald nach der Entdeckung Amerikas der furchtbare Ausbruch der Syphilis in Europa erfolgte.

Das 17. Jahrhundert brachte wiederum eine bedeutsame Entdeckung für den Heilgebrauch: Im Jahre 1638 erkrankte die Frau des Grafen Chinchon, Vizekönigs von Peru, am Fieber und genas durch die Abkochung der Rinde eines Baumes. So wurde der Menschheit das Chinin beschert, wahrscheinlich auf Grund der Volksmedizin der Inkas.

Mit Quecksilber zur Bekämpfung der Syphilis und mit Chinin zur Bekämpfung der Malaria hat also die Menschheit Glück gehabt. Aber in anderen Fällen kann man nicht von Glück reden, sondern von Tragödien, weil Chemikalien, deren Anwendung dringend erforderlich gewesen wäre, lange Zeit unbeachtet blieben.

Das gilt z. B. vom Äther, den Valerius Cordus in der ersten Hälfte des 16. Jahrhunderts erfand, dessen Verwendbarkeit zur Narkose aber erst 1846 durch Jackson und Morton in Boston bekannt wurde³⁾. Bis dahin pflegten die Chirurgen ihre Patienten festzubinden und ungeachtet der Schmerzäußerungen zu operieren. Welche Leiden wären vermieden worden, hätte man die Narkose früher gekannt! Schon im 30-jährigen Kriege hätte der Feldscher sich ihrer bedienen können. — Zwischen der Erfindung des Chloroforms durch Liebig (1831) und seiner Erkennung als Narkoticum durch Simpson (1847) lagen 16 Jahre.

Die Blätter des Coca-Strauches benutzten schon die Inkas, aber sie kannten nur ihre erregende Wirkung, mit der sie Ermüdung und Hunger überwand. Wöhlers Doktorand Niemann isolierte im Jahre 1860 das reine Cocain, und Wöhler sagt darüber⁴⁾: „Es schmeckt bitterlich und übt auf die Zungennerven die eigentümliche Wirkung aus, daß die Berührungsstelle vorübergehend betäubt, fast gefühllos wird.“ Auch ins Auge wurde Cocain gebracht, aber Wöhler bemerkte nur, daß es nicht wie Atropin die Pupille erweitert. Es war die freie Base, welche Wöhler in dieser Weise prüfte, nicht das leicht lösliche Chlorhydrat. Vielleicht war das der Grund, weshalb er sich nicht bewußt wurde, wie wichtig das war, was er an der Zunge beobachtete. Jedenfalls zog er nicht die anscheinend so nahe liegende medizinische Folgerung. Das geschah 1879 durch v. Anrep in Würzburg, aber offenbar ohne Nachdruck, denn er begnügte sich damit, Cocain als „örtliches Anaestheticum“ zu empfehlen. Immerhin, der Begriff war nun geprägt, aber er wurde erst 1880 durch E. Koller in Wien in die Tat umgesetzt, indem er feststellte, daß man mit Cocain das empfindlichste Glied des Körpers, das Auge, schmerzlos operieren kann⁵⁾. Auch diesen Schatz hatte also die Menschheit seit Jahrhunderten, ohne es zu wissen.

³⁾ vergl. C. Binz, Vorlesungen über Pharmakologie, Berlin 1891, S. 8. Über die Priorität von C. W. Long (1842) s. F. L. Taylor, The discovery of ether-anaesthesia, New York 1927; s. ferner: Der Äther gegen den Schmerz, von J. F. Dieffenbach, Berlin 1847. — C. Binz, Der Äther gegen den Schmerz, ein fünfzigjähriges Jubiläum, Deutsche Verlagsanstalt, 1896. — Die Schrift von Dieffenbach zeigt, daß die Chirurgen der Abschaffung des Schmerzes keineswegs vorbehaltlos zustimmten. Ähnlich waren die Einwände, die in derselben Zeit gegen die Abschaffung der Postkutschen und den Bau der Eisenbahnen geltend gemacht wurden.

⁴⁾ A. 114, 213 [1860].

⁵⁾ vergl. C. Binz, Vorlesungen, S. 116.

Demnach haben sich in den genannten Fällen entscheidende Fortschritte ergeben, die viel früher hätten kommen können, wäre man vom Zufall unabhängig gewesen und hätte an Stelle der Empirie die planvolle Forschung setzen können.

Sind wir in dieser Beziehung weiter gekommen? Inwieweit gibt es eine Systematik, die uns davor schützt, daß wertvolle Anwendungen von Chemie auf Medizin 30 oder 300 Jahre übersehen werden?

Ein planvolles Erforschen der so besonders wichtigen Beziehungen zwischen organischer Chemie und Medizin ist im wesentlichen selbstverständlich erst durch Kekulé's Lehre vom vierwertigen Kohlenstoff und vom Benzol möglich geworden. Nur auf diesem Boden konnten Heilmittel wie Antipyrin, Aspirin, Salvarsan und andere erfunden werden. Auch war es Kekulé, der mit der Benzoltheorie den Schlüssel zur Schatzkammer der Steinkohlenteer-Industrie fand, und seitdem man einmal weiß, daß hier auch Heilmittel zu finden sind, konnte die Empirie teilweise in planvolles Forschen umgewandelt werden. Das gilt besonders für die Chemotherapie, d. h. für die Bekämpfung von Infektionserregern mit Chemikalien, die stark parasitotrop und nur wenig organotrop sind, also die Parasiten im Körper des Patienten abtöten, ohne die Organe des Patienten zu schädigen. Da die Substanz der Parasiten sowohl wie die des menschlichen Körpers zur Eiweißklasse gehört und nur die eine Eiweißart getroffen werden soll, nicht die andere, so erinnert diese etwas paradoxe Forderung der Chemotherapie⁶⁾ an das rheinische Sprichwort: Wasch mir den Pelz und mach mich nicht naß! In dessen erfüllte man schon in alter Zeit diese schwierige Forderung mit Quecksilber und Chinin, ohne von Infektionserregern etwas zu wissen. Heute tut man es bewußt. Das soll hier an wichtigen chemotherapeutischen Fortschritten der Neuzeit verfolgt werden: betreffend erstens die Bekämpfung von Neurosyphilis, zweitens von Sepsis. Dann soll drittens im Anschluß an die neuere Entwicklung der Pyridinchemie ein Gebiet behandelt werden, für das ich zum Unterschied von Chemotherapie den Namen Chemodiagnostik vorschlage.

Bei den beiden ersten Gebieten geraten wir in den Bannkreis der Teerfarbenchemie.

Um den Feind zu bekämpfen, muß man ihn sehen können, und die Infektionserreger wurden erst sichtbar, als man Verfahren gefunden hatte, sie unter dem Mikroskop mit Anilinfarben zu färben. Das war einer der wesentlichen Kunstgriffe, mittelst derer Robert Koch im Jahre 1882 den Tuberkelbacillus entdeckte, und wenn der Erreger der Syphilis sich bis 1905 der Entdeckung entzog, so lag das daran, daß seine Verwandtschaft zu Anilinfarben nur eine geringe ist. Daher die Bezeichnung *Spirochaeta pallida*. Die geringen Mengen der bakteriologisch verwendeten Farbstoffe sind nicht entfernt mit den Riesenmengen zu vergleichen, welche die Textilindustrie verbraucht, und dennoch ist es eine Kulturtat ersten Ranges, daß die Teerfarbenindustrie den Bakteriologen diese Farbstoffe geliefert und somit die Sichtbarmachung der Infektionserreger ermöglicht hat.

Auch die Auffindung parasitotroper Heilmittel ist dem Gedankenkreis der Teerfarbenchemie entlehnt, indem man mit toxophoren Atomgruppen an Stelle der chromophoren arbeitet und auf diese Weise zahllose Präparate

⁶⁾ vergl. Schlossberger, B. 68, (A) 168 [1935].

mit verschiedenen Toxicitäten erhält, so wie in der Farbstoffchemie die Präparate, welche die verschiedenen Farbtöne liefern. Es kommt dann darauf an, diejenigen Verbindungen auszusuchen, welche stark parasitotrop und möglichst wenig organotrop sind, so daß sie in der heilenden Dosis dem Patienten nicht schaden.

Eine solche Verbindung glaubte man in dem schon 1863 von Béchamp erfundenen Atoxyl (I) gefunden zu haben, das 1904 zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten, insbesondere von Schlafkrankheit herangezogen wurde. Indes erwies es sich als in unberechenbarer Weise organotrop, indem es den Sehnerv mitunter bis zur Erblindung angriff.

Dies war für Ehrlich die Veranlassung, bei der Chemotherapie der Syphilis das Atoxyl mit fünfwertigem Arsen in Salvarsan (II) mit dreiwertigem Arsen zu verwandeln. Salvarsan und Neosalvarsan treffen schlagartig die Spirochäten, ohne den Organismus zu schädigen, und somit schien das große Ziel voll erreicht, bis sich herausstellte, daß die Präparate der Salvarsanreihe wegen ihrer halbkolloiden Beschaffenheit nicht überall hindringen, insbesondere nicht durch die Wandungen der Zellen von Gehirn und Rückenmark, wo die Spirochäten, falls sie dort eingedrungen sind, Neurosyphilis (Paralyse und Tabes) hervorrufen. Infolgedessen schuf Wagner-Jauregg 1917 die Malaria-therapie⁷⁾. Der Patient wird mit dem Blute Malariakranker infiziert, und dies hat, wie es scheint, eine dreifache Wirkung: Schwächung der Spirochäten durch Erhöhung der Körpertemperatur; Resistenzerhöhung der Organe, insbesondere im Zentralnervensystem; Erhöhung der Durchlässigkeit der Capillarwände der erkrankten Teile, so daß Abbauprodukte leichter in die Capillaren ausgeschwemmt werden, und Abwehr- und Schutzstoffe besser in die spirochätenhaltige Nervensubstanz eindringen können. Dann erfolgt Ausheilung der Malaria in üblicher Weise.

Dies war ein großer Fortschritt, aber wiederum nicht das Ende, denn es zeigte sich, daß die Malariakur mit einer Arsenkur verbunden werden muß. Hierbei griff man, da Salvarsan versagt hatte, auf die scheinbar überholten Arsinsäuren mit 5-wertigem Arsen zurück⁸⁾, allerdings nicht auf Atoxyl selber, sondern auf sein weniger organotropes Derivat, das Tryparsamid⁹⁾ (III), ferner auf Spirocid¹⁰⁾ (IV) und dessen Äthanolamin-Salz Solvarsin¹¹⁾ (V), welches sich leichter löst als das Natriumsalz. Diese Präparate unterscheiden sich von denen der Salvarsanreihe dadurch, daß sie nicht kolloid sind, infolgedessen auch an solche Stellen hindiffundieren, wo die Salvarsane nicht hinkommen. Zwar besteht immer noch die Möglichkeit, daß der Sehnerv leidet, aber die Psychiater wissen dieser Gefahr durch sorgsame Dosierung und durch Beobachtung der Augen besser zu begegnen als zur Zeit des Atoxyls.

7) L. Benedek, Der heutige Stand der Behandlung der progressiven Paralyse, Berlin 1926; J. Gerstmann, Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse, Wien 1928.

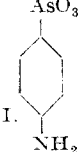
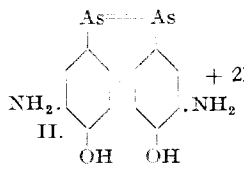

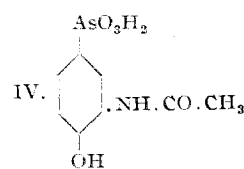
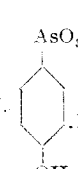
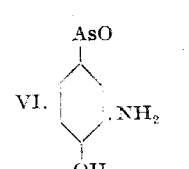
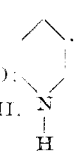
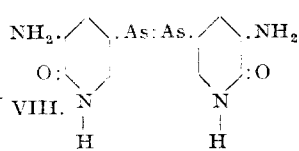
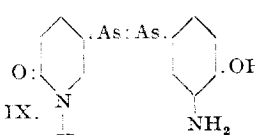
8) J. Wagner-Jauregg, Wien. med. Wschr. **85**, 779 [1935].

9) Rockefeller Institute, C. **1922** II, 873. Behandlung der Paralyse s. Mott, C. **1923** III, 576.

10) Frdl., Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. **11**, 1042 [1915]; Fourneau 1921 (Sto-
varsol); Dattner, Klin. Wschr. **14**, 1161 [1935].

11) Dtsch. Reichs-Pat. 527715.

Tabelle 1.

	erfunden	angewandt		erfunden	angewandt
I. 	1863	1904 gegen Schlafkrankheit	II. 	1909	1910 gegen Syphilis
III. 	1919	1921 gegen Schlafkrankheit 1923 gegen Neurosyphilis	IV. 	1911	1922 gegen Syphilis 1931 gegen Neurosyphilis
V. 	1929	1934 gegen Neurosyphilis	VI. 	1908	1934 gegen Syphilis
VII. 	1923	1935 gegen Neurosyph. (im Versuchsstadium)	VIII. 	1923	—
			IX. 	1925	—

Wie die Zahlen in Tab. 1 erkennen lassen, hat es lange Zeit gedauert, bis der Wert der Präparate III, IV und V bei Neurosyphilis erkannt wurde, insbesondere Spirocid (IV) und mittelbar auch Solvarsin (V) gehören zu den altbekannten Arsinsäuren. Dazu kommt noch Verbindung VI mit 3-wertigem Arsen, die schon im Jahre 1908 dargestellt¹²⁾ und nur deshalb nicht verwendet wurde, weil sie schon in sehr kleinen Mengen wirksam ist, und eine Überdosierung gefährlich werden könnte. Dieses Präparat ist im Jahre 1934 als Mapharsen wieder aufgelebt¹³⁾, also nach 26 Jahren. Alle diese Verzögerungen sind kaum durch die Kriegszeit verursacht worden, denn auf allen Gebieten ist auch während des Krieges die Forschung vorangeschritten, vielmehr zeigen die genannten Fälle, wie tief versteckt die Wahrheit liegt. Auch von den Pyridin-Derivaten VII, VIII, IX ist hier zu reden (s. u.).

¹²⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 235 391.

¹³⁾ Tatum u. Cooper, Journ. Pharmacol. exp. Therapeut. **50**, 198 [1934], zitiert nach Pyman, Soc. chem. Ind. **56**, 580 [1935].

Die Chemotherapie der Sepsis zeigt ebenfalls, wie lange die Spanne von der Erfindung eines Heilmittels bis zu seinem Erfolg sein kann. Wir kommen damit wieder in das Gebiet der Teerfarbstoffe.

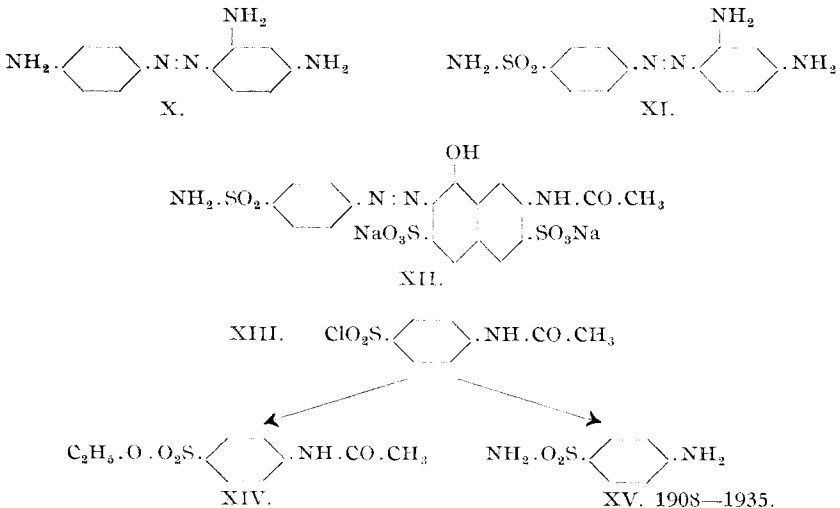
Die schon erwähnte Feststellung, daß Mikroorganismen durch Färben sichtbar gemacht werden können, hat zu der weiteren Feststellung geführt, daß Farbstoffe in manchen Fällen auch abtöten, also als Heilmittel wirken. So wurde 1890 Auramin zur Wunddesinfektion empfohlen, 1891 Methylenblau gegen Malaria. Es folgte die chemotherapeutische Einführung gewisser Acridin- und Azofarbstoffe (Trypaflavin, Rivanol, Trypanrot usw.). Auch das Chrysoidin (X) hat in vitro eine gewisse Wirkung, wie im Jahre 1913 festgestellt wurde, versagte aber im Tierversuch.

Wenn man indes im Chrysoidin eine Amino-Gruppe durch die Sulfonamid-Gruppe ersetzt, so entsteht ein Heilmittel ersten Ranges. Im Jahre 1909 hatte Hörlein zusammen mit Dressel und Kothe Azofarben von diesem Typus dargestellt, um bessere Walk- und Waschechtheit zu erzielen, und die biochemische Forschung, welche sich jenen für den Textilbedarf bestimmten Synthesen anschloß, hat im Jahre 1935 die Chemotherapie der Prontosile¹⁴⁾ entstehen lassen (Tab. 2: Prontosil (XI), Prontosil soluble (XII), Prontosil album (XV)).

Damit ist ein bedeutsamer Fortschritt verknüpft.

Die bisher bekannten Chemotherapeutica bekämpfen Mikroorganismen, welche als kleinste tierische Lebewesen verhältnismäßig hoch entwickelt und darum anfällig sind. Dahin gehören die Erreger von Schlafkrankheit, Malaria, Syphilis. Viel weniger entwickelt und darum bisher chemotherapeutisch nicht beeinflussbar sind die kleinsten pflanzlichen Lebewesen, die Bakterien, insbesondere die Streptokokken, welche septische Angina, septisches Scharlach, Wundrose, Kindbettfieber hervorrufen. Diese Erkrankungen werden durch die Prontosile geheilt.

Tabelle 2.



¹⁴⁾ Domagk, *Angew. Chem.* **48**, 657 [1935]; *Klin. Wschr.* **15**, 1585 [1936]; Hörlein, *Chemie und Medizin*, „Bayer“, Leverkusen a. Rh., **3**, 7 [1936].

Diese bedeutsame Erfindung mußte von 1909 bis 1935 ausreifen, und die einfachste hierher gehörige Verbindung, das Sulfanilsäure-amid (XV) ist sogar noch ein Jahr älter und läßt erkennen, wie innig die rein theoretische Forschung mit dem technischen Bedarf verknüpft sein kann: In den Jahren 1902—1904 arbeiteten G. Schroeter und ich über die Theorie des Färbens¹⁵⁾. Es handelte sich dabei um die bekannte Frage, ob substantive Farbstoffe sich chemisch mit der Faser vereinigen, und Schroeter plante in Verfolg unserer Gedankengänge eine Vereinigung durch Ester- oder Amid-Bildung mit den Faserstoffen. Zu diesem Zwecke stellte er zunächst eine Farbstoffkomponente in Form des Sulfanilsäure-chlorids dar, in welchem die Amino-gruppe durch Acylieren geschützt war (XIII), und das er zur weiteren Charakterisierung mit Natriumalkoholat umsetzte¹⁶⁾ (XIV). Das war für P. Gelmo, einen Schüler von Suida, die Anregung, Acetsulfanilsäurechlorid (XIII) mit Ammoniak umzusetzen, die Acetylgruppe abzuspalten und die Reaktionen des so erhaltenen Sulfanilsäureamids (XV) zu studieren. Auf diese Weise erhielt Gelmo die Verbindung, die er im Jahre 1908 beschrieb¹⁷⁾, ohne ihren medizinischen Wert erkennen zu können. Solche Schätze sind, wie Edelsteine im Erdinnern, in unserer Literatur verborgen. Die Geschichte eines solchen Präparates zeigt Ähnlichkeit mit der Geschichte des Äthers. Man hatte schon im Jahre 1908 ein Chemotherapeuticum für Streptokokken-Erkrankungen, statt 1935, wenn man es nur gewußt hätte! Man kann bei Verbindungen wie den Prontosilen XI und XII auch nicht etwa aus ihrem Farbstoffcharakter eine Heilkraft ablesen, auch ist es nicht so, daß solche Verbindungen die Infektionserreger töten, weil sie ihr Protoplasma anfärben. Vielmehr sind es andere, konstitutive, nicht bekannte Ursachen, welche in einzelnen Fällen zu einer primären Störung des Stoffwechsels der Parasiten führen, die dann sekundär von den Abwehrkräften des Körpers vollends abgetötet und beseitigt werden¹⁸⁾. Wollte man alle chemischen Verbindungen daraufhin prüfen, so würde das ein Übermaß an Zeit und Geld kosten. Aber man ist doch so weit, daß man mitunter Atomgruppen entdeckt, welche, wie die Sulfamid-Gruppe der Prontosile, sich als parasitotrop erweisen. Solche Forschungen bedürfen — wie die angeführten Jahreszahlen zeigen — großer Ausdauer und selbstverständlich großer Geldmittel, wie sie unsere chemische Großindustrie in weiser Voraussicht von den Gewinnen abgestrichen und für ihre wissenschaftlichen Laboratorien zurückgestellt hat. Wenn einmal die Kulturgeschichte Deutschlands seit Beginn unserer klassischen chemischen Epoche geschrieben werden wird, so wird darin die hohe Mission zu würdigen sein, welche unseren Chemikern und Medizinern, unseren Forschungsstätten und unserer Industrie der Teerfarben und verwandten Industriezweigen im Kampfe gegen die Infektionserreger zugefallen ist.

Nun zum dritten Gebiet, das zum Teil noch Chemotherapie ist, um dann in die Chemodiagnostik einzumünden. Es liegt innerhalb der Pyridin-chemie.

Auch am Eingang zu diesem Gebiet finden wir die überragende Gestalt Kekulé's. Als die Deutsche Chemische Gesellschaft am 11. März

¹⁵⁾ B. **35**, 4225 [1902]; **36**, 3008 [1903]; **37**, 727 [1904].

¹⁶⁾ B. **39**, 1559 [1906].

¹⁷⁾ Journ. prakt. Chem. **77**, 372 [1908].

¹⁸⁾ Schlossberger, Klin. Wschr. **16**, 73 [1937]; s. daselbst die Zitate der Arbeiten von v. Janesó, Hasskó u. a.

1890 das 25-jährige Jubiläum der Benzoltheorie feierte, brachte Kekulé als Festgabe einen Vortrag „Über die Konstitution des Pyridins“. Man sucht diesen Vortrag vergebens in den Berichten unserer Gesellschaft. Kekulé brachte seinen Vortrag nicht zu Papier und verschmähte es, sich irgendeine Priorität zu sichern. Er sprach wie jemand, der Diamanten umherstreut, die jedermann aufheben konnte. Das tat ein Mann mit gutem Gedächtnis, sein bewährter damaliger Mitarbeiter und späterer Nachfolger, Richard Anschütz, und erst aus dessen Kekulé-Biographie, welche im Jahre 1929 erschien, hat man das Wesentliche dessen erfahren, was Kekulé im Jahre 1890 gesagt hat. Sein Vortrag brachte unter anderem die Umwandlung des β -Oxy-glutarsäure-amids in das, was wir heute 2,6-Dioxy-pyridin nennen, und gipfelte in der Feststellung, daß im Pyridin der Stickstoff nicht an drei, sondern an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, gemäß einem Sechser-Ring wie im Benzol. Offenbar erblickte Kekulé darum in der damals erst in den Anfängen befindlichen Pyridinchemie die direkte Fortsetzung seines Lebenswerkes und wählte danach das Thema seines Vortrages.

Der Umstand, daß Kekulé sich mit dem Pyridin beschäftigte und nichts darüber veröffentlichte, war ein Hindernis für die Entwicklung der Pyridinchemie, weil sich nur wenige an das Gebiet herantrauten, das der Meister im geheimen bearbeitete. Ein zweiter Grund für die langsame Entwicklung lag darin, daß das Pyridin trotz der äußeren Ähnlichkeit seiner Formel mit der des Benzols nicht dessen Reaktionsfähigkeit zeigt. Ein rascherer Ausbau des Gebietes¹⁹⁾ wurde erst möglich, als Tschitschibabin und Seide die Reaktion zwischen Pyridin und Natriumamid entdeckt hatten²⁰⁾. Dadurch trat die empfindliche Stelle im Pyridinmolekül hervor, die Doppelbindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff, die sich auch bei Dien-Synthesen äußert²¹⁾. Das Natriumamid sprengt die Doppelbindung, das entstandene Additionsprodukt XVI zerfällt nach der Annahme von Ziegler und Zeise²²⁾ in 2-Amino-pyridin und Natriumhydrid, die miteinander unter Wasserstoff-Entwicklung Verbindung XVII bilden. Aus letzterer wird mit Wasser 2-Amino-pyridin (XVIII) regeneriert, welches die Reaktionsfähigkeit hat, die dem Pyridin fehlt.

Die damit erschlossenen chemischen Möglichkeiten²³⁾ führten fast gleichzeitig in meinem Laboratorium und bei der Pyridium-Corporation zu chemotherapeutischen Folgerungen, wie aus den Daten zweier Patentanmeldungen ersichtlich²⁴⁾ ist.

Das aus 2-Amino-pyridin durch weitere Einwirkung von Natriumamid erhältliche 2,6-Diamino-pyridin (XIX) benutzten die Pyridium-Corp. und Ostromisslensky als Kupplungskomponente zur Darstellung von Pyridium (XX), dem 1928 das Neotropin (XXI) von Schering-Kahlbaum folgte. Das 2,6-Diamino-pyridin ist hier mit diazotiertem 2-Butoxy-5-amino-pyridin gekuppelt. Nachdem es H. Maier-Bode in meinem Laboratorium gelungen war, durch Anwendung von Katalysatoren Verfahren

¹⁹⁾ Maier-Bode u. Altpeter, Das Pyridin und seine Derivate in Wissenschaft und Technik, Halle a. S. 1934. ²⁰⁾ C. **1915** I, 1064.

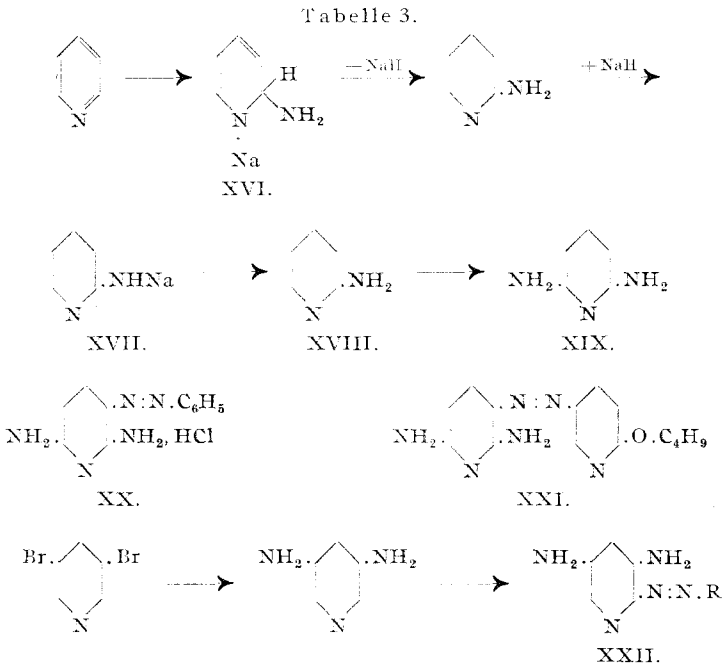
²¹⁾ Diels, B. **69**, (A) 198 [1935].

²²⁾ B. **63**, 1847 [1930].

²³⁾ Tschitschibabin, B. **56**, 1879 [1923]; Bull. Soc. chim. France **1936**, 762, 1607.

²⁴⁾ Binz u. R. Räth, Pyridin-arsinsäuren, Deutsch. Reichs-Pat. 528113 vom 20. Nov. 1923; Pyridium-Corp. und Ostromisslensky, Amer. Pat. 1680109 vom 24. Nov. 1923.

zu finden²⁵⁾, nach denen 3,5-Dibrom-pyridin und 3,5-Diamino-pyridin (s. Tab. 3) leichter zugänglich geworden sind als nach älteren Verfahren, haben v. Schickh und ich Farbstoffe vom Typus XXII dargestellt²⁶⁾, darunter auch die Isomeren von Pyridium und Neotropin. Alle diese Verbindungen sind bactericid, insbesondere zur Harndesinfektion geeignet und lassen sich den schon bekannten chemotherapeutischen Azofarbstoffen anreihen.



In anderer Richtung war ich seit 1922 zusammen mit C. R ath vorgegangen, indem wir Arsenierungen und Jodierungen in der Pyridinreihe vornahmen.

Man hatte anderen Ortes, wie ich feststellen konnte, keine derartigen Versuche angestellt, weil man annahm, dies sei bereits im Rahmen der Salvarsanchemie geschehen. Ich wußte aus einer früheren Lebensstellung, daß das nicht der Fall war, und beschloß, diese Lücke auszuf llen, ausgehend von der Arbeitshypothese, daß Pyridin, als Stammsubstanz einiger Alkaloide, zusammen mit Arsen oder Jod zu besonderen chemotherapeutischen Wirkungen führen k nnte²⁷⁾. Wir stellten darum im Lauf der Jahre 260 neue Arsenverbindungen und 51 Jodverbindungen dar.

²⁵⁾ B. **69**, 1534 [1936].

²⁶⁾ Deutsche Reichs-Pat. 617187, 640724 [1934], Schering-Kahlbaum A.-G.

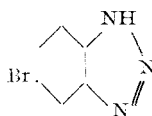
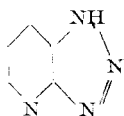
²⁷⁾ Binz u. R ath, A. **453** 238 [1927]; vergl. Angew. Chem. **43**, 452 [1930]; **48**, 425 [1935]. Auch Stibinierungen haben wir vorgenommen, indes ergaben sich hier dieselben Schwierigkeiten der Reindarstellung wie in der Benzolreihe. Eine Ausnahme macht das Pyridin-3-antimon-tetrachlorid-mono-hydrochlorid (Binz u. v. Schickh, B. **69**, 1527 [1936]).

Bei den Arsenverbindungen war es uns von vornherein klar, daß es sehr schwer sein werde, im Wettbewerb mit den klinisch eingeführten Arsenpräparaten erfolgreich zu sein. Das ist uns auch mit den Arsenverbindungen VIII und IX (Tab. 1) nicht gelungen, die nach Art des Salvarsans gebaut sind, obgleich diese Präparate gewisse Vorzüge zeigen:

Das 5.5'-Diamino-4.4'-dioxy-1.1'-arseno-pyridin (VIII)²⁸⁾ läßt sich mit Formaldehyd-sulfoxylat in das Pyridinanalogen des Neosalvarsans überführen, und dieses hat bei Mäusenagana eine treffliche chemotherapeutische Wirkung²⁹⁾.

2-Pyridon-5-arseno-1'-[3'-amino-4'-oxy]-benzol (IX), eine gemischte Arsenoverbindung mit der Pyridon- und der Salvarsankomponente, und das Glycinierungsprodukt dieser Verbindung wurden von F. K. Kleine auf afrikanischem Boden am Menschen gegen die hochvirulenten Parasiten der Schlafkrankheit (*Trypanosoma rhodesiense*) angewandt und übten eine weit stärkere trypanocide Wirkung aus, als es bei früheren Arsenverbindungen beobachtet worden war³⁰⁾. Ferner erzielten günstige Ergebnisse: Giemsa und Mayeda³¹⁾ bei Trypanosomeninfektionen der Maus, desgleichen Collier³²⁾; Hasskó³³⁾ bei Rekurrensinfektion der Maus; Christison³⁴⁾ bei experimentellem Schweinerotlauf der Maus; Schlossberger und Schüffner³⁵⁾ bei tryparsamidresistenten Naganatrypanosomen; Hasskó³⁶⁾ bei Hühnerspirochätose.

Die Darstellung der genannten Arsenoverbindungen geht von der 2-Pyridon-5-arsinsäure aus (als Na-Salz unter VII in Tab. 1 verzeichnet), und diese Arsinsäure ergab eine Überraschung. Während wir hier auf starke Organotropie, etwa so wie beim Atoxyl, gefaßt gewesen waren, erwies sich das Mononatriumsalz der 2-Pyridon-5-arsinsäure im Tierversuch als das



²⁸⁾ Binz, Räth u. Urbschat, A. **475**, 136 [1929]. Diese Verbindung löst sich in Natronlauge wie die Salvarsanbase, im Gegensatz zu dieser aber kaum in Salzsäure. Der Pyridinkerne wirkt hier, wie auch in anderen Fällen acidifizierend, worauf schon Marckwald hingewiesen hat (B. **26**, 2187 [1893]). Ein weiteres Beispiel aus neuerer Zeit ist das 2.3-Azimino-pyridin (Tschitschibabin u. Kirsanow, B. **60**, 766 [1927]), welches sich mit Soda in Lösung bringen läßt, während das Bromazimino-benzol (Zincke u. Arzberger, A. **249**, 360 [1888]) sich trotz des Halogens nur wenig in Soda löst, vielmehr aus alkalischer Lösung mit Kohlensäure ausfällt.

²⁹⁾ Fischl u. Schlossberger, a. a. O. **2**, 522.

³⁰⁾ Privatmitteilung von F. K. Kleine vom 25. April 1928. Über Präparat IX als Na-Salz sagt Kleine in „Final Report of the League of Nations International Commission on human trypanosomiasis, Report on the new sleeping-sickness focus at Ikoma, Extract from document C. H. 629“, S. 19: „With the small dose of 0.2 g intravenously the blood remained free from parasites for 8 or 9 days. In view of this result the further testing of the drug seems indicated.“

³¹⁾ Abhandlungen aus dem Gebiet der Auslandskunde, Hamburg, **62**, 139 [1927].

³²⁾ Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. **34**, 254 [1930]; vergl. Collier u. Krause, Ztschr. Hyg. Infekt.-Krankh. **110**, 516; **111**, 191 [1930].

³³⁾ Ztrbl. Bakteriell., Parasitenkunde, Infektionskrankh. **127**, 299 [1933].

³⁴⁾ Ebenda **131**, 193 [1934]; vergl. **132**, 228 [1934].

³⁵⁾ Angew. Chem. **47**, 768 [1934].

³⁶⁾ Berlin. tierärztl. Wschr. **51**, 149 [1935]. — Über das gesamte Gebiet vergl. Schlossberger, B. **68**, A, 160 [1935].

ungiftigste Präparat unter allen Arsenverbindungen. Im Tierversuch ist es, auf Arsen, berechnet, 124-mal verträglicher als Tryparsamid, 17-mal verträglicher als Atoxyl. Die Prüfung am Menschen ergab keinerlei Schädigungen, insbesondere auch keine Gefährdung des Sehnerven, im Gegensatz zu anderen Arsensäuren. Infolgedessen kommt dieses Präparat für Neurosyphilis in Betracht, und nachdem Schlossberger mit Hilfe eines neuartigen von ihm erfundenen Verfahrens zum Studium der Gehirnsyphilis im Tierversuch³⁷⁾ an Mäusen festgestellt hatte, daß unser Präparat hier zur Heilung führt, ist es vor $1\frac{1}{2}$ Jahren von Roggenbau zur psychiatrischen Prüfung und zum Vergleich mit Solvarsin (V) übernommen worden. Ein abschließendes Ergebnis liegt noch nicht vor.

Eine außergewöhnliche Verträglichkeit wie bei dem Natriumsalz der 2-Pyridon-arsinsäure fanden wir auch bei isomeren und bei substituierten Verbindungen³⁸⁾, so daß der Satz berechtigt ist: Arsen wird durch Verbindung mit Pyridonringen entgiftet.

Dieselbe Erfahrung machten wir auf dem Gebiet der Jod-pyridone. In dem von mir geleiteten Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin beschäftigte ich zahlreiche Doktoranden, die einen arsenierten, die anderen jodierten. Da ich vielfach durch andere akademische Pflichten in Anspruch genommen war, so vertraute ich die Arbeiten über Jodierung Räth an, der im Laufe der Zeit eine große Anzahl von Präparaten darstellen ließ. Diejenigen davon, welche wasserlöslich waren, wurden im Tierversuch geprüft, und dabei zeigte sich, daß, entsprechend der bei den Arsenverbindungen entdeckten Regelmäßigkeit, auch Jod durch Pyridonringe entgiftet wird. Insbesondere ein Präparat, das 5-jod-2-pyridon-N-essigsäure Natrium (XXIII) erwies sich als weit verträglicher als irgend eine andere Jodverbindung. Es ist, selbst bei intravenöser Anwendung, doppelt so verträglich wie die ungiftigste anorganische Jodverbindung, das Natriumjodid.

Damit gerieten wir — nach anfänglich erfolgreichen veterinärärztlichen Versuchen mit einem Präparat, das wir Selectan nannten³⁹⁾ — in ein wichtiges Gebiet der Humanmedizin: Die Sichtbarmachung innerer Körperteile.

Hierfür erfand 1851 Helmholtz den Augenspiegel. Es folgte die Sichtbarmachung des Inneren von Kehlkopf, Bronchen, Speiseröhre, Magen, Mastdarm, Harnröhre, Vagina, Blase durch Einführung höchst sinnreich erdachter optischer Instrumente in die Körperhöhlen.

Im Gegensatz zu diesem „direkten Verfahren“ wurde nach der Entdeckung von Röntgen im Jahre 1895 das „indirekte Verfahren“ entwickelt: Ein chemisches Präparat, welches Röntgenstrahlen nicht durchläßt, wird in die zugänglichen Körperteile gebracht und gibt einen Schatten, wenn man den

³⁷⁾ Schlossberger, *Angew. Chem.* **48**, 429 [1935]; *B.* **68** (A), 153 [1935]. Eine ausführliche Mitteilung in der „*Medicinisches Klinik*“ ist im Druck.

³⁸⁾ vergl. die Zusammenstellung: Binz, *Angew. Chem.* **48**, 425 [1935]; s. auch Maier-Bode u. Altpeter, *Das Pyridin*, S. 177. — Die hohe Verträglichkeit wurde nur bei Arsensäuren, also bei 5-wertigem As festgestellt.

³⁹⁾ Na-Salz des 2-Oxy-5-jod-pyridins, zur Bekämpfung der Streptokokken des Kuheuters. Die Äußerungen für und gegen dieses Präparat s. Maier-Bode u. Altpeter l. c. S. 137.

Patienten vor der photographischen Platte durchleuchtet. Man kann hier also von Chemodiagnostik sprechen. Durch sie hat die Eroberung des Körperinnern begonnen, und zwar mit solchen Verbindungen, welche Elemente von hoher Ordnungszahl enthalten: Jod, Barium, Wismut, Thorium. Ein unerfüllter Wunsch war hierbei seit den ersten urologischen Versuchen im Jahre 1906, derartige Mittel ohne Schädigung des Patienten in die Blutbahn einzuspritzen, so daß sie zwangsläufig durch Nieren und Harnwege ausgeschieden werden und diese dadurch sichtbar machen. Indes schlugen alle dahin gehenden Versuche fehl. Ein führender Urologe legte auf dem 8. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Berlin, 1928, in längeren Diskussionsbemerkungen dar⁴⁰⁾, er müsse seine Enttäuschungen mitteilen, er habe vergebens nach geeigneten Präparaten gesucht und er glaube nicht, daß man auf diesem Wege zunächst weiter kommen werde.

Als diese entsagungsvollen Worte gesprochen wurden, befand sich in derselben Stadt, einige hundert Meter von der Stätte des Kongresses entfernt, das Präparat, das die Erfüllung bringen sollte, in meinen Händen. Wie schwer es ist, den Weg von der chemischen Synthese zur medizinischen Anwendung zu finden, ergibt sich ferner daraus, daß ein anderer führender Urologe 50 Jodpräparate in 150 Tierversuchen geprüft hatte, ohne brauchbare Nierenschatten zu erhalten^{40a)}, und daß er auch dann keinen Nierenschatten sah, als ihm unser Präparat XXIII zur Prüfung übermittelt wurde⁴¹⁾. Erst als es mir im Jahre 1929 gelang, im St. Hedwigskrankenhaus zu Berlin die Prüfung am Menschen zu veranlassen, ergab sich ein durchschlagender Erfolg. Seither hat unser Präparat unter der Bezeichnung Uroselectan^{41a)} allseitige Einführung gefunden und die Urologie auf eine neue Stufe gehoben. Es findet neuerdings auch zur Sichtbarmachung von Gelenkkapseln und Adernsystemen Verwendung.

Nachdem somit erwiesen war, daß ein Jodpräparat, in großen Mengen (ursprünglich 40 g. entsprechend 16.8 Jod bei einmaliger Injektion) intravenös verabreicht, ganz ungiftig sein kann, folgte an verschiedenen Stellen das Suchen nach anderen ähnlichen Präparaten. Dabei nahm man an Stelle unseres 2-Pyridons das 4-Pyridon als Grundlage. Hier zeigte sich wieder einmal, welche Schätze in unserer chemischen Literatur verborgen liegen. Von der Technik wurden alte Arbeiten herangezogen, welche bis dahin nur wissenschaftlich von Belang gewesen waren: Die Überführung der aus dem Schöllkraut gewonnenen Chelidonsäure (XXIV) in Chelidamsäure⁴²⁾ (XXV); das bessere Verfahren zur Gewinnung von Chelidonsäure aus Natrium-aceton-oxalester⁴³⁾; der Ausbau dieses Verfahrens zum Studium der Frage des Zusammenhanges zwischen Desmotropie und Farbstoffnatur⁴⁴⁾. Auf dieser Grundlage entstand Uroselectan B der Schering-Kahlbaum A.-G. (1930).

Eine wissenschaftliche Arbeit⁴⁵⁾ aus neuerer Zeit führt vom Pyridin durch Einwirkung von Thionylchlorid zum 4-Pyridyl-pyridinium-

⁴⁰⁾ Verh. dtsh. Ges. Urologie, Ztschr. Urologie, Sonderband, S. 435. Leipzig 1929.

^{40a)} Zeitschr. f. Urologie, Sonderband 1929, S. 434.

⁴¹⁾ C. 1937 I, 3146.

^{41a)} Binz u. Rsth, Klin. Wschr. 9, 2297 [1930].

⁴²⁾ Lieben u. Haitinger, B. 16, 1259 [1883]; Monatsh. Chem. 6, 279 [1885]; Lerch, Monatsh. Chem. 5, 367 [1884].

⁴³⁾ Claisen, B. 24, 111 [1891].

⁴⁴⁾ Willstätter u. Pummerer, B. 37, 3733 [1904].

⁴⁵⁾ Koenigs u. Greiner, B. 64, 1049 [1931].

dichlorid (XXVII), unter Abspaltung von Glutacondialdehyd zum 4-Amino-pyridin und weiter zum 4-Oxy-pyridin. Hieraus wird durch Jodieren und Glycinieren das Röntgenkontrastmittel Perabrodil (XXVIII) dargestellt (I.-G. Farbenindustrie).

Tabelle 4.

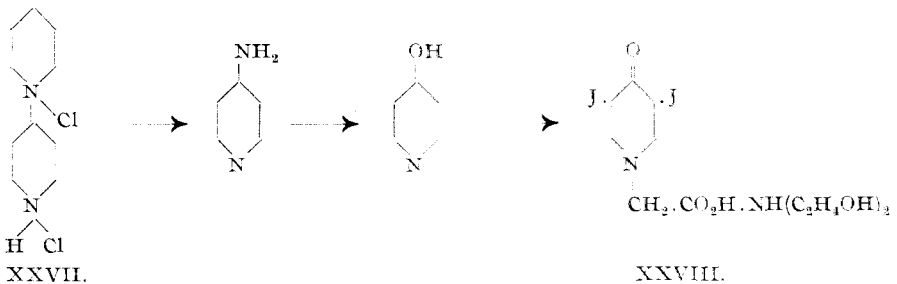
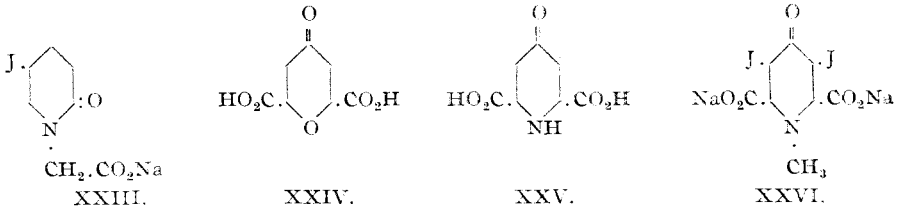
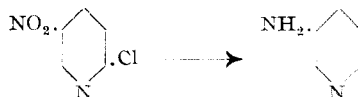


Tabelle 5.

	% Jod	Injiziert	Darin g Jod	g Jod in 100 ccm Haru
Uroselectan.....	42	30g in 100ccm	12.6	1.85
Uroselectan B.....	51.5	20g in 100ccm	7.7	4.0
Perabrodil.....	49.8	7g in 20ccm	3.6	5.3

Bei Röntgenkontrastmitteln wird das Auffinden optimaler Präparate noch dadurch erschwert, daß eine bisher noch unbekannte Größe mitwirkt, die man weder voraussehen noch beeinflussen kann; denn wie Tabelle 5 zeigt, kann trotz fallenden Jodgehaltes der angewandten Mengen dennoch die Tiefe des Schattens zunehmen.

Da die Darstellung des Uroselectans vom 2-Amino-pyridin ausgeht, so habe ich die chemische Weiterentwicklung des Gebietes in der Richtung des 3-Amino-pyridins gesucht, welches in seinen Reaktionen, im Gegensatz zum 2-Amino-pyridin, dem Anilin ähnelt. Allerdings war das 3-Amino-pyridin nur schwer zugänglich. Ein brauchbares Verfahren zu seiner Darstellung ergab sich⁴⁶⁾ durch katalytische Reduktion und Enthalogenerung des technisch erhältlichen 2-Chlor-5-nitro-pyridins:



⁴⁶⁾ Binz u. v. Schiekh, B. 68, 315 [1935].

Hiervon ausgehend ist eine Reihe von Derivaten des 3-Amino-pyridins erhalten worden⁴⁷⁾, als deren wichtigste genannt seien: Pyridin-3-arsinsäure, Pyridin-3-antimon-tetrachlorid-monohydrochlorid, 3-Dimethylamino-pyridin, 2-Chlor-3-amino-pyridin, 2,3-Diaminopyridin, 3-Amino-piperidin⁴⁸⁾, 3-Pyridyl-pyridinium-salze⁴⁹⁾.

In bezug auf die etwaige medizinische Verwendung aller dieser Verbindungen beginnt nun wieder das Rätselraten, das zwar in unserer Zeit systematischer erfolgen kann als früher, aber dennoch ein mühsames biochemisches Durchprobieren erfordert. Wir sind also insofern immer noch in der Lage des Goldsuchers, der große Mengen Sand durchwaschen muß, um vielleicht Goldkörner zu finden — oder besser gesagt: in der Lage des Geologen, der neue Landstriche und Erdschichten auf ihren Mineralreichtum prüft. In dieser Beziehung sei zum Schluß ein Wort an die jüngeren Fachgenossen gestattet:

Man kann derartige Arbeiten als Erfinder oder als Goldsucher ausführen, der durchaus etwas Neues und Wertvolles zu Tage fördern oder Gold finden will. Diese Einstellung bedeutet immer ein „Himmelhoch jauchzend, zum Tode betrübt.“ Man kann aber auch anders vorgehen, indem nach wohl durchdachtem Plan gewissenhaft geschürft wird und neue Gebiete gründlich und sachlich durchforscht werden, ohne daß man sein Herz an den sensationellen Erfolg hängt. Findet sich dann nichts praktisch Wertvolles, so bleibt doch der Gewinn der hierdurch erweiterten Feststellungen, die anderen Forschern sagen: Sucht anderswo! Hier gilt das Schillerwort von der „Beschäftigung, die nie ermattet“, die „von der großen Schuld der Zeiten Minuten, Tage, Jahre streicht“. Bei dieser Geistesverfassung gibt es keine bleibenden Enttäuschungen, sondern nur die Erfüllung von wissenschaftlicher Gewissenspflicht. Auf diese Weise marschiert eine Armee des Geistes, zu der jeder Doktorand gehört, und die als Ganzes genommen mit Sicherheit neue und wertvolle Gebiete erobert.

⁴⁷⁾ Binz u. v. Schiekh, B. **69**, 1527 [1936]; v. Schiekh, Binz u. A. Schulz, B. **69**, 2593 [1936].

⁴⁸⁾ H. Nienburg, B. **70**, 635 [1937].

⁴⁹⁾ P. Baumgarten, B. **69**, 1938 [1936]. — In diesem Zusammenhang sind auch die neueren Forschungen über Cozymase zu erwähnen, in der Nicotinsäureamid als Pyridiniumbase gebunden vorliegt (vergl. Karrer, Schlenk, v. Euler, Ark. Kem. Mineral. Geol., Bd. **12** B, No. 31 [1936]).