

# Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.

Bd. LVI. (Fünfte Folge Bd. VI.) Hft. 1 u. 2.

## I.

### Die Heilmittellehre und die organische Chemie.

Von Prof. Dr. Rud. Buchheim in Giessen.

Herr Prof. A. W. Hofmann in Berlin hat zur Feier des Stiftungstages des medicinisch-chirurgischen Friedrich-Wilhelm-Institutes und der medicinisch-chirurgischen Akademie für das Militär am 2. August 1871 eine Rede gehalten, die unter dem Titel „Die organische Chemie und die Heilmittellehre“ gedruckt erschienen ist. Die für einen derartigen Vortrag zugemessene kurze Zeit war wohl der Grund, dass die Heilmittellehre bei demselben ziemlich dürlig weggekommen und die Bedeutung gerade der neueren organischen Chemie, deren hervorragendsten Vertreter wir in dem Redner erblicken, nur sehr wenig berührt worden ist. Und doch erscheint es von grosser Bedeutung für den Fortschritt der Wissenschaft, uns darüber klar zu werden. Möge es mir daher vergönnt sein, dieses Thema auf's Neue zum Gegenstande einer Betrachtung zu machen und auf den folgenden Seiten gleichsam einen Nachtrag zu der Rede des Prof. Hofmann vom pharmakologischen Standpunkte aus zu geben.

Prof. Hofmann beginnt mit einer Definition des heutigen Begriffs der organischen Chemie und geht dann über zu der Besprechung der organischen Verbindungen, welche für die Pharmakologie Bedeutung haben, des Bittermandelöls, der organischen Basen, des Di-

gitalins, der Alkohole, der Baldriansäure, Milchsäure, Ameisensäure, des Senföls u. s. w.

Im weiteren Verlaufe seiner Rede kommt Prof. Hofmann darauf zu sprechen, dass, während man früher nur die in den Pflanzen und Thieren natürlich vorkommenden Stoffe als Arzneimittel gebraucht habe, in neuerer Zeit auch künstlich dargestellte chemische Körper in Anwendung gezogen worden seien, er macht auf die grosse Zahl der letzteren aufmerksam, und wie es gegenwärtig dem Arzte obliege, sie auf ihre physiologischen Eigenschaften zu prüfen und je nach Befund für die Erreichung seiner Zwecke zu benutzen. Als Beispiele für solche chemische Produkte werden auch Chloroform und Chloral angeführt. Da der Redner auf die Geschichte des Chlorals etwas ausführlicher eingehet, so erlaube ich mir, noch folgenden Beitrag zu derselben zu geben.

Im Jahre 1861 stellte ich mir die Aufgabe, mit Rücksicht auf die Theorie der Ammoniämie einen chemischen Körper aufzusuchen, welcher leicht in das Blut übergeführt und dort in der Weise verändert würde, dass sich beständig eine unorganische Säure bildete. Ich schlug dem Stud. Trachtenberg vor, gemeinschaftlich mit mir diese Arbeit zu unternehmen. Es wurde für diesen Zweck eine Reihe von Stoffen in's Auge gefasst, z. B. unterschwefeligsaurer Natrium, äthylschwefelsaures Natrium, Chlorkohlenstoff ( $\text{CHCl}_3$ ), Trichlormethyldithionchlorid ( $\text{C}_2\text{Cl}_4\text{S}_2$ ), Chloral, Trichloressigsäure u. s. w. Der Gedankengang und der Plan für diese Arbeit sind in der Dissertation des Hrn. Trachtenberg „Zur Frage über die Neutralisation überschüssiger Alkalien im Blute, Dorpat 1861“ niedergelegt. Als nach Untersuchung des unterschwefeligen Natriums und des Chlorkohlenstoffs Hr. Trachtenberg genöthigt war, die Arbeit abzubrechen, setzte ich dieselbe allein fort und machte mich zunächst an das Chloral, da dieses am meisten zu versprechen schien. Dasselbe konnte im Körper so zersetzt werden, dass es zunächst in Ameisensäure und Chloroform, dann aber das gebildete Chloroform sofort wieder in Ameisensäure und Salzsäure zerfiel, oder es konnte das Chloroform der weiteren Zersetzung einen gewissen Widerstand bieten, so dass in diesem Falle Chloroformwirkung auftreten musste. Ich stellte mir Chloral dar und gelangte durch Versuche an mir selbst zu der Entdeckung seiner schlafmachenden Wirkung. Um die Richtigkeit der gemachten Beobach-

tungen zu prüfen, wurde das Chloral auch in der therapeutischen Klinik angewandt. Als Zeugen für die Wahrheit dieser Angabe können nicht nur mein früherer College Prof. Weyrich und die in der Dorpater Klinik aufbewahrten Krankengeschichten, sondern auch die sämmtlichen klinischen Praktikanten dienen, unter denen sich damals Prof. Schmiedeberg, zur Zeit in Strassburg, befand.

Aus den obigen Versuchen ging hervor, dass das im Blute gebildete Chloroform nicht sofort weiter zerfällt, sondern einige Zeit bestehen bleibt, dass also das Chloral den an das von mir gesuchte Mittel gemachten Anforderungen nicht ganz entspricht. Indess schien die schlafmachende Wirkung des Chlorals von grossem Interesse zu sein, aber ich fürchtete, sein übler Geschmack werde ein Hinderniss gegen die Einführung desselben in die Praxis abgeben und hoffte, unter den trichloressigsauren Salzen ein eben so wirksames, aber weniger unangenehm schmeckendes Präparat zu finden. Dazu bedurfte es neuer Chloralmengen. Die Schwierigkeit, grössere Quantitäten dieses Stoffes in einem für dergleichen Zwecke nicht eingerichteten Laboratorium darzustellen, liess mich diese Arbeit immer wieder verschieben. Eine vielleicht tadelnswerthe Scheu in einem besonderen Journalaufsatze ein Mittel zu empfehlen, von dem ich nicht wusste, wie weit es in die Praxis Eingang finden würde, und dem ich eben keine theoretische Beigabe von bleibendem Werthe beizugesellen vermochte, veranlasste mich, die Mittheilung der gefundenen Thatsachen auf das Erscheinen einer neuen Auflage meiner Arzneimittellehre aufzusparen, die damals schon in Aussicht stand, aber durch mancherlei Umstände bisher verzögert worden ist.

Unterdessen hat Prof. Liebreich, von einem ähnlichen Gedankengange geleitet, wie ich und unabhängig von mir, im Jahre 1869 die schlafmachende Wirkung des Chlorals ebenfalls aufgefunden und zuerst veröffentlicht. Es bleibt ihm also das Verdienst, das Chloral in die medicinische Praxis eingeführt zu haben.

Prof. Hoffmann überschüttet den Entdecker der Chloralwirkung mit Lobeserhebungen. Da diese zunächst für Prof. Liebreich berechnet sind, so weiss ich nicht, ob der, welcher die Chloralwirkung bereits sieben Jahre früher entdeckt hat, dieselben auch auf sich beziehen darf. Hätte Liebig im Jahre 1832 bereits die Bedeutung des Chloroforms als Arzneimittel gekannt, so hätte er sicher schon

damals das Chloral in die Medicin eingeführt, und dann wären wir beide, Prof. Liebreich und ich um unser Lob gekommen.

Wenn zwei Forscher unabhängig von einander aus Tausenden von vorliegenden chemischen Kunstproducten gerade einen und denselben, sonst sehr wenig beachteten Körper für ihre Untersuchungen auswählen, so ist dies wohl nicht immer reiner Zufall.

Der thierische Organismus hat gewisse, von der Natur genau bestimmte Zwecke zu erfüllen und ist für diese mit ganz bestimmten, bewundernswürdigen Apparaten und Reactionen ausgerüstet. Jene Zwecke erfüllt er daher mit staunenswerther Vollkommenheit, andere dagegen, für die er nicht eingerichtet ist, nur mangelhaft oder gar nicht. Der Organismus ist, um mich eines Vergleiches zu bedienen, kein Laboratorium für allgemeine Chemie, sondern nur ein Laboratorium für physiologische Chemie. Arbeiten, für welche im letzteren nicht die nöthigen Apparate und Reagentien vorhanden sind, können in demselben nicht ausgeführt werden. So lange wir dem Organismus Stoffe zukommen lassen, die als Producte des pflanzlichen und thierischen Lebens ihm näher stehen, so staunen wir über die Energie seiner chemischen Thätigkeit, geben wir ihm Kunstproducte, so staunen wir über seine Energielosigkeit. Die Bernsteinsäure, die in unseren chemischen Laboratorien dem Einflusse zersetzender Agentien so hartnäckig widersteht, wird in unserem Organismus fortwährend in ziemlich beträchtlicher Menge gebildet und beinahe vollständig wieder zerstört, so dass nur Spuren davon in den Harn übergehen. Und andererseits sehen wir, dass Stoffe, die sich im chemischen Laboratorium nur gar zu häufig unter unseren Händen zersetzen, den Organismus mit allen seinen Apparaten und Reagentien unverändert durchlaufen. Das Wasserstoffhyperoxyd, welches außerhalb des Organismus durch jeden Blutstropfen energisch zersetzt wird, geht nach den Versuchen von A. Schmidt, in den Darmkanal gebracht, theilweise sogar bis in den Harn über.

Den Chemikern erscheint es wohl wunderbar, dass die Kakkodylsäure- und die Teträthylarsoniumverbindungen nicht wie die arsenige Säure, dass die Stiboniumverbindungen nicht wie der Brechweinstein wirken. Es würde gewiss nicht auffallend sein, wenn wir eine Portion arseniger Säure in eine Glaskugel einschmelzen wollten und dieselbe, verschluckt, unwirksam bliebe. Und doch ist in beiden Fällen der Grund derselbe. Ebenso wenig als unser Organismus

die Glaskugel aufzulösen vermag, ist er im Stande, die Hülle zu zerstören, in welcher die Arsenatome in der Kakodylsäure und die Antimonatome in den Stiboniumverbindungen eingeschlossen sind. Diese Beispiele liessen sich noch erheblich vermehren. Der Weingeist wird im Organismus fast vollständig zersetzt, nur sehr geringe Mengen davon werden durch die Nieren und die Lungen unverändert wieder ausgeschieden. Von dem äthylschwefelsauren Natrium wird dagegen keine Spur zersetzt, dasselbe geht seiner ganzen Menge nach in den Harn über.

Diese Erfahrungen beweisen nun, dass die Vorstellungen, welche wir uns über die chemischen Vorgänge, namentlich über die Oxydationsprozesse im Körper zu machen pflegen, noch sehr roh und unvollkommen sind. Wir sehen, dass in unserem Organismus vielfach dieselben endlichen Zersetzungspredkte gebildet werden, welche wir in unseren Laboratorien erhalten und überreden uns daher leicht, dass sie auch auf dieselbe Weise entstanden, wie hier. Unser Körper verfügt nicht über jene allgemeinen Zersetzungsmittel, wie wir sie in der Salpetersäure, dem übermangansauren Kalium u. s. w. anwenden; er führt seine Spaltungen mit scheinbar schwach wirkenden Reagentien aus, neben denen aber die Fermente eine sehr wichtige Rolle spielen. Ja wir sehen, dass z. B. die eiweissartigen Substanzen in verschiedenen Organen, die doch von demselben sauerstoffhaltigen Blute durchströmt werden, ganz verschiedene Spaltungsreihen durchlaufen. So wenig Aussicht wir haben, über diese so complicirten Vorgänge, über welche uns die Chemie, selbst wenn wir ihnen ausserhalb des Körpers begegnen, die Antwort schuldig bleibt, bereits in der nächsten Zukunft klare Vorstellungen zu gewinnen, so werden wir doch schon jetzt begreifen können, dass jene Vorrichtungen ihre Wirksamkeit auf Körper von ganz bestimmter Structur werden beschränken müssen.

Im Jahre 1861 war ich mir über die besprochenen Verhältnisse noch nicht so klar geworden, wie heute. Ich ging damals von der Ansicht aus, dass man die chemischen Körper gleichsam als Reagentien benutzen müsse, um aus den Veränderungen, welche sie im Körper entweder erlitten, oder dort hervorriefen, Schlüsse zu ziehen auf die im Organismus wirksamen chemischen Kräfte. Es schien zu diesem Zwecke besonders die chemischen Kunstdrechte den Vorzug zu verdienen vor den natürlich vorkommenden

Stoffen, denn die Zusammensetzung der ersteren ist meist durchsichtiger, als die der letzteren; auch liess sich erwarten, dass sie im Körper nicht immer in die endlichen Zersetzungspredicte zerfallen würden, wie dies so oft bei den natürlich vorkommenden Stoffen der Fall ist, und dass man an den ausgeschiedenen Resten derselben die Einwirkungen würde studiren können, die sie im Körper erlitten hätten. Ich habe daher damals eine grössere Zahl von chemischen Kunstproducten theils allein, theils gemeinschaftlich mit meinen Schülern untersucht und gelangte durch diese Untersuchungen zu dem Resultate, dass ich mich nicht auf dem richtigen Standpunkte befand. Nur ein Stoff hat die auf ihn gesetzten Hoffnungen nicht getäuscht, das Chloral. Dass dieses schon durch sehr geringe Mengen freien Alkalies zersetzt werde, war bekannt, dass das Blut eine schwach alkalische Reaction besitze, gehörte zu den wenigen sicheren Kenntnissen, die wir über die chemischen Verhältnisse desselben besitzen. Wenn man also darauf ausging, einen Stoff zu finden, der durch die chemische Beschaffenheit des Blutes eine Zersetzung erlitte, so musste man zunächst auf das Chloral geführt werden. Dies ist der Grund, warum Prof. Liebreich und ich unabhängig von einander zu der Entdeckung der Chloralwirkung gelangt sind.

Ueberblicken wir nun das Gebiet der bis jetzt bekannten chemischen Kunstproducte, so ergiebt sich, dass dasselbe sich noch am fruchtbarsten erweisen werde in Bezug auf die sogenannten Anästhetica. Die Wirkung dieser Stoffe scheint durch eine ziemlich weit verbreitete Eigenschaft hervorgerufen zu werden, vielleicht kann sie auch auf verschiedene Weise zu Stande kommen, denn wir sehen, dass sie sehr verschiedenen Körpern eigen ist. In den nothwendigen Vorbedingungen des niedrigen Siedepunktes und der neutralen Reaction besitzen wir Anhaltspunkte, die uns bei der zu treffenden Auswahl leiten können. Gewiss ist es wichtig, dass die Zahl der Anästhetica noch erweitert und womöglich erschöpft werde. Ob aus diesen Untersuchungen die Therapie Nutzen ziehen werde, muss die Zeit lehren. Gerade nach dieser Richtung hin sind wir bereits im Besitze eines Mittels, welches schwer zu übertreffen sein dürfte, des Chloroforms. Denn der Illusion, dass es möglich sei, ein kräftig wirkendes Mittel zu finden, welches nicht unter Umständen auch schädlich werden könnte, wird sich in unserer Zeit wohl kaum noch Jemand hingeben.

Sehen wir von der Gruppe der Anästhetica ab, so befinden wir uns in einer ziemlich trostlosen Lage. Es fehlen die Fäden, welche uns durch das Labyrinth der chemischen Kunstprodukte leiten könnten. Bei dem Chloral handelte es sich ja, streng genommen, nicht einmal um ein neues Mittel, sondern nur um eine neue und bequeme Methode, eine bereits bekannte Arznei ganz allmählich und für längere Zeit zur Wirkung zu bringen. Sollten sich auch noch einige Stoffe finden, welche eben so leicht, wie das Chloral durch Alkalien zersetzt werden, so fragt es sich immer noch, ob die im Blute gebildeten Zersetzungspprodukte therapeutisch verwerthbare Veränderungen hervorrufen werden. Ueber die übrigen chemischen Kräfte des Blutes und der anderen Körperflüssigkeiten sind wir aber so wenig im Klaren, dass wir kaum hoffen dürfen, von ihnen ausgehend zu einer richtigen Auswahl der zu erforschenden Stoffe geführt zu werden. Unser Suchen würde ein blindes Herumtappen sein und aus den mühevollen Versuchsreihen würde meist nur das Gefühl getäuschter Hoffnung resultiren. Wenn auch die Wissenschaft an jedem sicheren Ergebniss Gewinn hat, für die praktische Medicin wird ein neues Mittel nur dann Bedeutung erlangen, wenn es Vorzüge vor den bisher gebrauchten besitzt. Wir werden also wohl einen anderen Weg einschlagen müssen, als den, welcher zur Entdeckung der Chloralwirkung geführt hat.

Unser bisheriger Arzneischatz ist zwar noch mit vielem Ballast beladen, aber er enthält immerhin eine nicht geringe Zahl kräftig wirkender Stoffe. Von diesen dürfen wir mit Recht voraussetzen, denn darauf beruht ja ihre Wirksamkeit, dass sie sich an den im Körper stattfindenden Vorgängen zu betheiligen vermögen und zwar mit wenigen Ausnahmen durch ihre chemischen Eigenschaften. Gleiche oder ähnliche chemische Eigenschaften müssen daher auch gleiche oder ähnliche Wirkungen hervorrufen und da, um bei den organischen Körpern stehen zu bleiben, die verschiedenen chemischen Eigenschaften nur in der verschiedenen Zahl und Gruppierung der die Stoffe constituirenden Atome ihren Grund haben können, so müssen Stoffe von gleichem oder ähnlichem Aufbau auch eine gleiche oder ähnliche Wirkung zeigen. Wir würden diesen Satz auch umkehren können, wenn immer nur die wesentlichen Eigenschaften der Stoffe unseren therapeutischen Zwecken dienten. Aber wenn wir z. B. Mannit als Abführmittel verordnen, so kommt dabei nur

sein Diffusionsvermögen in Betracht, das allerdings auch im Zusammenhange mit der chemischen Structur stehen muss, während alle übrigen durch dieselbe bedingten Eigenschaften uns gleichgültig bleiben. Ebenso wissen wir, dass manche Stoffe ihre Wirksamkeit nur dem Umstände verdanken, dass sie in den Naturproducten als Anhydride enthalten sind, welche bei ihrer Einwirkung auf unseren Organismus in die entsprechenden Säuren umgewandelt werden. Die Säuren selbst sind unwirksam und können eine sehr verschiedene chemische Structur besitzen.

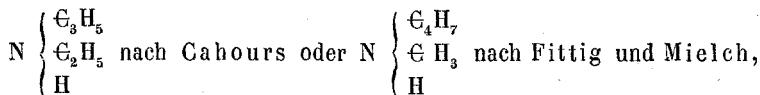
Bei der Wirkung einer ziemlich grossen Zahl von Arzneikörpern kommt indess die Gesamtheit der chemischen Eigenschaften in Betracht. Diese Körper nun müssen uns als Ausgangspunkt für unsere weiteren Forschungen dienen, und gerade hier tritt uns die Bedeutung der neueren organischen Chemie recht deutlich vor Augen.

Das Ricinusöl besteht zum allergrössten Theile aus dem Glycerid einer ölichen Säure, welche die Wirkung jener Drogue bedingt. Dieselbe steht in ihrer empirischen Formel der Oléinsäure sehr nahe, während sie eine von derselben gänzlich verschiedene chemische Structur besitzt. Der wirksame Bestandtheil des Crotonöls ist, wie ich gefunden habe, eine andere ölige Säure, welche viel heftiger wirkt, als die Ricinolsäure und in ihrer empirischen Formel, die noch nicht festgestellt ist, ohne Zweifel von dieser differirt, aber analoge Spaltungsproducte liefert, wie jene und daher eine ähnliche chemische Structur besitzen muss. Eine dritte derartige Säure scheint in dem Oele von Jatropha Curcas enthalten zu sein, und es werden sich in den Samen mancher Euphorbiaceen vielleicht noch andere derartige Körper auffinden lassen. Bei einer vergleichenden Untersuchung dieser Stoffe werden wir voraussichtlich dazu kommen, eine allgemeine Formel für dieselben aufzustellen. Die Differenzen der Zusammensetzung werden uns die Differenz der Wirksamkeit erklären, und wenn wir dazu kommen sollten, künstlich derartige Stoffe neu darzustellen, so würden wir die Wirksamkeit derselben im Voraus zu berechnen im Stande sein.

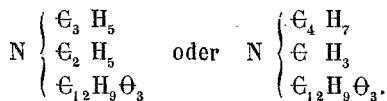
Schon seit langer Zeit hat man eine Reihe von Stoffen als Gerbsäuren bezeichnet, nicht sowohl, weil man fand, dass sie eine ähnliche Zusammensetzung hätten, sondern wegen ihrer gemeinsamen Verwendbarkeit zur Bereitung des Leders. Abgesehen von der

Affinität zu der leimgebenden Materie, welcher sie auch ihre pharmakologische Wirksamkeit verdanken, haben diese Stoffe noch gewisse andere Eigenschaften gemein; sie sind sämmtlich unkristallisirbar, besitzen daher auch nur ein sehr geringes Diffusionsvermögen und zersetzen sich, besonders in Verbindung mit Basen, leicht unter Aufnahme von Sauerstoff. Die zuletzt genannten Eigenschaften erschweren die chemische Untersuchung der Gerbsäuren ausserordentlich, und deshalb gehören diese auch zu den noch am meisten zurückgebliebenen Gebieten der organischen Chemie. Die gemeinsamen Eigenschaften der Gerbsäuren machen aber trotz aller Verschiedenheit ihrer empirischen Formeln eine gleichartige Structur derselben unzweifelhaft, und so wird die Zeit kommen, wo man die Frage: wie muss ein Körper zusammengesetzt sein, damit ihm die Wirkung einer Gerbsäure zukommt, durch eine allgemeine Formel beantworten wird.

Im schwarzen Pfeffer ist eine Basis enthalten, das bereits 1819 von Oehrstedt entdeckte Piperin. Dasselbe spaltet sich beim Behandeln mit alkoholischer Kalilösung unter Aufnahme von Wasser in eine flüchtige Base, das Piperidin,  $C_5H_{11}N$  und eine Säure, die Piperinsäure  $C_{12}H_{10}\Theta_4$ . Wir können uns das Piperidin in folgender Weise zusammengesetzt denken:



also als Ammoniak, in welchem 2 Wasserstoffatome durch die angegebenen Kohlenwasserstoffe vertreten sind. Im Piperin ist nun auch das dritte Wasserstoffatom ersetzt und zwar durch den Rest der Piperinsäure. Wir werden demnach die Formel des Piperins zu schreiben haben.



Neben dem Piperin ist, wie ich gefunden habe, noch eine zweite Basis im Pfeffer enthalten, die ich Chavicin nennen will. Dieselbe unterscheidet sich vom Piperin durch ihre grösse Löslichkeit in Aether und durch eine geringe Neigung zum Krystallisiren, weshalb man sie bisher gewöhnlich als Pfefferharz bezeichnet hat. Diese Base bedingt gemeinschaftlich mit dem Piperin den scharfen Ge-

schmack des Pfeffers. Kocht man das Chavicin mit einer alkoholischen Kalilösung, so spaltet es sich in Piperidin und eine Säure, welche von der Piperinsäure wesentlich verschieden ist. Wir können daher das Chavicin ansehen als ein Piperidin, in welchem ein Atom Wasserstoff durch den Rest der Chavicinsäure vertreten ist.

In der Radix Pyrethri und im Kraute von *Spilanthes oleracea* findet sich eine Base, welche den pfefferartigen Geschmack dieser Drogen bedingt. Dieselbe besitzt ebenso wie das Chavicin wenig Neigung zum Krystallisiren und wurde deshalb bisher als scharfes Harz bezeichnet. Wir wollen sie Pyrethrin nennen. Beim Kochen mit alkoholischer Kalilösung spaltet sie sich in Piperidin und eine Säure, welche sowohl von der Piperinsäure, als auch von der Chavicinsäure verschieden ist.

Wir haben somit drei Basen kennen gelernt, welche angesehen werden können als Piperidin, in welchem das eine Wasserstoffatom durch den Rest einer Säure vertreten ist. Das Piperidin zeigt keine besondere Wirksamkeit, seine Salze verhalten sich gegen den Organismus, wie die Ammoniaksalze oder Aethylaminsalze. Eben so sind die Piperinsäure, Chavicinsäure und Pyrethrinsäure unwirksam. Wird aber im Piperidin ein Wasserstoffatom durch den Rest einer der genannten Säuren ersetzt, so resultiren Verbindungen, die sich wohl in manchen Stücken von einander unterscheiden, in anderen aber grosse Uebereinstimmung zeigen. Alle drei besitzen einen pfefferartigen, aber doch etwas verschiedenen Geschmack und zeigen ein ganz analoges Verhalten gegen den Organismus. Sie haben sämmtlich wenig Neigung, sich mit Säuren zu verbinden. Das Piperin krystallisiert sehr schön, die Piperinsäure bildet feine, aber deutliche Krystalle. Chavicin und Pyrethrin krystallisiren schwer, Chavicinsäure und Pyrethrinsäure habe ich bis jetzt noch nicht kry stallinisch erhalten können.

Die das Piperin constituirenden Atomgruppen sind offenbar nicht gleichwertig für die Wirksamkeit desselben. Wenn es erst gelungen sein wird, das Piperin aus seinen Spaltungsproducten zu reconstruiren, so wird man den Piperinsäurerest vielleicht durch eine ganze Reihe von Säureresten ersetzen können, ohne dass dadurch die Wirksamkeit des gebildeten Productes wesentlich verändert würde. Dagegen wird das Piperidin voraussichtlich nicht durch eine andere, auch noch so ähnliche Base ersetzt werden können,

ohne dass die gebildete Verbindung ganz andere Eigenschaften annehme. Wir können demnach das Piperidin gleichsam als Kernbase des Piperins, Chavincins und Pyrethrins betrachten, welche der Wirksamkeit dieser Stoffe ihren eigenthümlichen Charakter aufprägt.

Das in der Belladonna enthaltene Atropin spaltet sich bekanntlich beim Behandeln mit Salzsäure oder mit erwärmtem Barytwasser in Tropin und Tropasäure. Die letztere ist unwirksam, während sich das Tropin nach Fraser dem Atropin ähnlich verhält, ohne jedoch die mydriatische Wirkung desselben zu besitzen. Wir werden dem Tropin des Atropins wohl die gleiche Bedeutung zuzuschreiben haben, wie dem Piperidin des Piperins. Auch hier würde der Tropasäurerest vielleicht durch eine ganze Reihe anderer Säurereste ersetzt werden können, ohne dass die Wirksamkeit der gebildeten Producte eine wesentliche Aenderung erlitte. Fügen wir dem Atropin ein Alkoholradical z. B. Methyl oder Aethyl hinzu, so wird dadurch die Kernbasis verändert und damit auch die bisherige Wirksamkeit des Atropins mit Ausnahme der mydriatischen Wirkung vernichtet.

Nach Kraut ist dem käuflichen Atropin bisweilen noch eine zweite Base beigemengt. Es ist mir noch nicht möglich gewesen, zu prüfen, ob dieselbe sich zu dem Atropin ebenso verhält, wie das Chavincin zu dem Piperin.

Schon der Umstand, dass die Opiumalkaloide, deren Zahl bis jetzt auf 15 gestiegen ist, sämmtlich ein und derselben Pflanze entstammen, macht es wahrscheinlich, dass dieselben in einem gewissen inneren Zusammenhange stehen. Auch ihre Wirkung, so weit sie bekannt ist, stimmt mit dieser Annahme überein. Denn wenn auch die einzelnen Alkaloide etwas verschieden von einander wirken; wenn z. B. das Thebain uns einigermaassen an das Strychnin erinnert, so bleibt doch so viel Gemeinsames, dass die Opiumalkaloide immer als eine Gruppe ähnlich wirkender Stoffe betrachtet worden sind. Gehen wir von den empirischen Formeln der bekannteren Opiumbasen aus, so ist es ganz unmöglich, dadurch zu einem Verständniss ihrer ähnlichen Wirksamkeit zu gelangen. Bis jetzt ist es nicht gelungen, die Opiumbasen in gleicher Weise zu spalten, wie das Piperin und das Atropin, aber es spricht manches dafür, dass dieselben in analoger Weise zusammengesetzt seien, wie diese, nehm-

lich, dass den sämmtlichen Opiumbasen eine gemeinsame, wahrscheinlich sauerstoffhaltige Kernbase zu Grunde liege, in welcher ein Wasserstoffatom durch verschiedene Säurereste ersetzt ist. Betrachten wir einige der bekanntesten Opiumbasen:



so würden wir uns vorzustellen haben, dass die Verschiedenheit der empirischen Formeln bedingt sei durch die ungleiche Zusammensetzung der in ihnen enthaltenen Säurereste. Bei dieser Annahme wird es uns auch verständlich, warum es bis jetzt nicht möglich gewesen ist, diese Basen künstlich in einander überzuführen. Denn versuchen wir, ihnen eine Atomgruppe zuzufügen oder zu entziehen, so trifft diese Veränderung nicht den Säurerest, sondern die Kernbase, welche dadurch zerstört wird, z. B. bei der Behandlung des Morphiums mit Jodmethyl oder mit Salzsäure. Im ersten Falle bildet sich jodwasserstoffsäures Methylmorphin, welches die Wirkung des Curarins zeigt, im letzteren Apomorphin, welches, obgleich es sich nur durch einen Mindergehalt von  $H_2\Theta$  von dem Morphium unterscheidet, doch eine von diesem gänzlich verschiedene, brecherregende Wirkung besitzt. Das Narcotin und Narcein scheinen eine noch complicirtere Zusammensetzung zu haben, als die oben angeführten Basen, so dass wir sie vorläufig nicht in den Kreis unserer Betrachtung ziehen wollen.

Auch die Chinaalkaloide lassen sich nicht so, wie die Basen der Piperingruppe, spalten, doch werden wir uns vielleicht nicht irren, wenn wir sie uns analog jener Gruppe so zusammengesetzt denken, dass ein Wasserstoffatom der Kernbase durch einen Säurerest vertreten sei. Gelänge es, aus den Zersetzungsp producten des Chinins einen richtigen Schluss auf die Zusammensetzung der in ihm enthaltenen Kernbase zu ziehen, so würde damit die Haupt schwierigkeit für die künstliche Darstellung des Chinins überwunden sein. Wenn wir diese Kernbase, die eine verhältnissmässig einfache Zusammensetzung besitzen muss, künstlich darzustellen vermöchten, so würden wir den im Chinin enthaltenen Säurerest vielleicht durch andere Säurereste substituiren können und so neue Basen erhalten, deren Anwendung möglicherweise noch grössere Vortheile darbieten könnte, als die des Chinins selbst. Obgleich sich das Chinin ( $C_{20}H_{24}N_2\Theta_2$ ) von dem Cinchonin ( $C_{20}H_{24}N_2\Theta$ ) nur

durch ein Mehr von 1 Atom Sauerstoff unterscheidet, so werden wir doch anzunehmen haben, dass Chinin und Cinchonin verschiedene Säurereste enthalten. Dadurch wird es auch erklärliech, dass durch Addition von Θ zu dem Cinchonin sich nicht Chinin bildet, sondern Oxychinonin. Behandeln wir jene Basen mit Jodmethyl oder Jodäthyl, so wird dadurch ihre Kernbase verändert, wir erhalten jodwasserstoffsaures Methylechinin u. s. w., welches seine frühere Wirkung verloren hat und sich dem Curarin ähnlich verhält.

Während wir annehmen, dass die zur Gruppe des Piperins, des Morphiums, des Chinins u. s. w. gehörigen Basen ihre eigen-thümliche Wirksamkeit einer den sämtlichen Gliedern jeder Gruppe gemeinsamen Kernbase verdanken, sehen wir bei einer grossen Zahl von Alkaloiden, dass wenn dieselben durch Addition von Alkoholradicalen von dem Typus des Ammoniaks zu dem des Ammoniumoxydhydrats übergeführt werden, sie eine dem Curarin analoge Wirkung erlangen. Es scheint demnach diese Wirkung durch Eigen-schaften bedingt zu werden, welche von der typischen Form ab-hängig sind, und auf welche die Zahl und die Anordnung der in der Verbindung enthaltenen Atomgruppen nur in sofern Einfluss hat, als bei einigen der gebildeten Producte die Wirksamkeit grösser, bei anderen geringer ist.

Wenn wir so, von den bereits gebräuchlichen Mitteln aus-gehend, uns belehrt haben werden, wie sie zusammengesetzt sein müssen, um gewisse Wirkungen hervorrufen zu können, so werden wir mit Sicherheit auch die richtigen Wege finden, um ganz neue wirksame Stoffe künstlich darzustellen. Dann wird unser Suchen nach neuen Mitteln nicht mehr ein blindes Herumtappen sein, son-dern eine logisch begründete und deshalb erfolgreiche Forschung. Wir werden, wenn wir uns über die Bedeutung jeder Atomgruppe für ein Arzneimittel Rechenschaft ablegen können, die Wirkung neu zu erfindender Stoffe im Voraus zu berechnen und so die Lücken auszufüllen vermögen, welche die Natur in ihren Producten gelassen hat. Erst wenn die Heilmittellehre unmittelbar an die exakte Wissen-schaft anknüpfend, aus der Zusammensetzung der Körper ihre Eigen-schaften ableitet und aus ihrem Verhalten zu den im Organismus gegebenen Bedingungen die durch sie hervorgerufenen Erscheinun-gen erklärt, befindet sie sich auf gesundem Boden, der ihr bis-her fehlt.

Freilich bedarf es bis dahin noch vieler Arbeit und wir dürfen nicht erwarten, dass Andere diese Arbeit für uns thun werden. Die Chemie hat andere Aufgaben, als die Dienerin der Medicin zu sein. Schon deshalb müssen diese Arbeiten von den Pharmakologen selbst ausgeführt werden, weil sie ohne gleichzeitige physiologische Untersuchungen gar nicht zum Ziele führen können.

Nicht von der Entdeckung des Chloralhydrats wird eine neue Phase der Pharmakologie datiren, sondern von der Zeit an, wo diese aufhören wird, sich nur mit den Abfällen anderer Disciplinen zu schmücken, wo sie, ihr Gebiet mit den ihr von den Hülfswissenschaften gebotenen Mitteln selbst bebauend, ihren Schwestern, der Chemie und der Physiologie gleichwerthig zur Seite treten wird. In meinem in nächster Zeit in neuer Auflage erscheinenden Lehrbuche der Arzneimittellehre hoffe ich den Beweis liefern zu können, dass wir von dieser Zeit nicht mehr so weit entfernt sind, als wohl Manche glauben.

Giessen, den 25. Mai 1872.

---

## II.

### Zur Aetiologie der Leukämie.

Von Prof. Fr. Mosler in Greifswald.

---

#### I. Serophulöse Drüsentumoren, nach Masern entstanden; allgemeine Leukämie. Tod.

Nach den bisherigen Beobachtungen ist kein Alter, kein Geschlecht, kein Stand von der Leukämie ausgeschlossen. Sie kommt vor sowohl bei dem männlichen, als weiblichen Geschlecht, vom zartesten Säuglingsalter beginnend bis in's Greisenalter beinahe durch alle Stufen der Gesellschaft. Trotz dieser Allgemeinheit im Vorkommen der Leukämie lässt sich eine grössere Disposition des männlichen Geschlechtes nicht wegleugnen. Die Disposition wächst allmählich von der Kindheit an mit steigendem Alter, erreicht im kräftigsten Mannesalter zwischen 30—40 Jahren den Culminationspunkt und nimmt von dem 50. Jahre wieder ab. Das jüngste