

„Ein Glücksfall für die Ostzone ...“ – Die Synthese des Neo-Salvarsan-Analogons Arsaminol (Neo-Arsoluin) durch Prof. Dr. Ernst Schmitz und dessen Bedeutung für die Eindämmung der Syphilis in der Sowjetischen Besatzungszone Deutschlands

„A Lucky Case for the Eastern Zone“ – The Synthesis of the Neo-Salvarsan-Analogue Arsaminol (Neo-Arsoluin) by Prof. Dr. Ernst Schmitz and its Consequence for the Limitation of the Syphilis in the Soviet-Occupation Zone of Germany

Autoren

K. Holzegel, H.-D. Göring

Institut

Tumorzentrum Anhalt am Städtischen Klinikum Dessau e. V. (Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hans-Dieter Göring)

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-967038
 Online-Publikation:
 21. 11. 2007
 Akt Dermatol 2007; 33:
 485–487 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.-D. Göring
 Tumorzentrum Anhalt
 am Städtischen Klinikum
 Dessau e. V.
 Auenweg 38
 06847 Dessau-Roßlau
 tzd@klinikum-dessau.de

Zusammenfassung

Nach dem 2. Weltkrieg war die Zahl der Syphilisinfektionen in Deutschland beängstigend angestiegen. In der Sowjetischen Besatzungszone (SBZ) stand durch einen Lieferstopp das von den Farbwerken Hoechst in Frankfurt /M. hergestellte

Im Herbst 1945 wurden in Magdeburg mit 250 000 Einwohnern täglich bis zu 80 Neuinfektionen mit Syphilis registriert [1]. In anderen Regionen Deutschlands war die Situation ähnlich. Der Gipfelpunkt der nach dem 2. Weltkrieg beängstigend gestiegenen Zahl von Geschlechtskrankheiten wurde im Herbst 1946 erreicht [2]. Ursache hierfür waren die katastrophalen Lebensverhältnisse nach dem 2. Weltkrieg, Chaos, Flüchtlingselend und Verfall von Moral und Sitten. Den Folgen von Promiskuität und Prostitution war ein desolates Gesundheitswesen mit insuffizienten präventiven und sozialmedizinischen Maßnahmen nicht gewachsen. In der Sowjetischen Besatzungszone (SBZ, Ostzone) machte sich zusätzlich schon 1945 der Mangel an antisiphilitisch wirksamen Medikamenten bemerkbar [2]. Das betraf speziell das Neo-Salvarsan. Dieses Medikament wurde in den Farbwerken Hoechst in Frankfurt/M. hergestellt und nicht mehr in die SBZ geliefert. Ob dies auf einer Entscheidung des Herstellers beruhte oder auf dem insgesamt erschwerten Warenverkehr zwischen den westlichen Besatzungszonen und der SBZ, lässt sich nicht mehr eindeutig klären. Finanzielle Gründe für die Unterbrechung der Belieferung mit Neo-Salvarsan scheinen bis zur Währungsreform 1948 eher zweitrangig gewesen zu sein. Da Neo-Salvarsan aus ehemaligen Wehrmachtsbeständen und anderen Quellen bald aufgebraucht war, führte dieser Mangel schnell zur Herausbildung eines Schwarzmarktes und damit zur künstlichen Verknappung dieses Medikamentes in den

Antisiphilitikum Neo-Salvarsan nicht mehr zur Verfügung. In dieser dramatischen Situation gelang es dem Chemiker Prof. Dr. Ernst Schmitz im VEB Fahlberg-List Magdeburg, innerhalb weniger Monate das Neo-Salvarsan-Analogon Arsaminol (Neo-Arsoluin) zu synthetisieren und dessen industrielle Produktion zu ermöglichen.

Apotheken der SBZ. Das hatte zur Folge, dass Syphiliskranke in der SBZ kaum noch Neo-Salvarsan auf Kassenrezept erhielten [2]. Administrative Maßnahmen allein konnten in der SBZ das Problem der unzureichenden Neo-Salvarsan-Versorgung nicht lösen [2]. Aus dieser dramatischen Situation ergab sich eher zufällig ein Ausweg. Im Sommer 1945 hatte sich der damals 63-jährige Chemiker Prof. Dr. phil. Ernst Schmitz (● **Abb. 1**) im VEB Fahlberg-List in Magdeburg um eine Anstellung beworben. Schmitz war von 1921 bis 1945 Direktor des Instituts für Physiologische Chemie der Universität Breslau gewesen. Durch die Angliederung der damals deutschen Ostgebiete an Polen nach dem 2. Weltkrieg hatte er seinen Lehrstuhl verloren und Breslau verlassen müssen. In seinem Bewerbungsschreiben an die Firma Fahlberg-List hatte Prof. Schmitz erwähnt, dass er von 1906 bis 1909 am Institut von Prof. Paul Ehrlich in Frankfurt/M. Arsenverbindungen synthetisiert hatte, die von Paul Ehrlich und seinem Mitarbeiter Sachichiro Hata auf ihre antisiphilitische Wirkung untersucht wurden. Im Ergebnis dieser Untersuchungen entwickelte Ehrlich das Antisiphilitikum Neo-Salvarsan [3–6]. Der in der Landesregierung von Sachsen-Anhalt im Jahre 1945 für die Pharmaindustrie zuständige Referent Unger erkannte die sich durch Schmitz' Bewerbung bietende Chance, die Neo-Salvarsan-Herstellung in der SBZ in Gang zu bringen. Nach einem Vorstellungsgespräch von Prof. Schmitz bei Unger hatte sich dieser Eindruck noch gefestigt. Schmitz



Abb. 1 Prof. Dr. phil. Ernst Schmitz im Alter von 74 Jahren (Aufn.: Prof. Dr. E. Schmitz jr.)

hörte im Hinausgehen, wie Unger zu seiner Sekretärin sagte: „Es ist ein Glücksfall für die Ostzone ...“ [5]. Am 15.10.1945 trat Ernst Schmitz seinen Dienst im VEB Fahlberg-List Magdeburg, Chemische und Pharmazeutische Fabriken, als Wissenschaftler und Betriebsleiter der eigens für die Salvarsan-Herstellung gegründeten Abteilung an [7,8]. Der Dermatologe Prof. Karl Linser, in der SBZ Präsident der Deutschen Zentralverwaltung für das Gesundheitswesen, was der Funktion des Gesundheitsministers entsprach, stellte verbittert fest: „Es ist ein Wahnsinn, dass wir hier mühsam einen Produktionsbetrieb aufbauen, während im Westen genug Salvarsan für ganz Deutschland vorhanden ist.“ [2].

Der Forschungsauftrag an Prof. Schmitz lautete, Neo-Salvarsan zu synthetisieren und damit die Voraussetzung für eine industriemäßige Herstellung dieses Präparates zu schaffen, deren Kapazität den Bedarf der Ostzone decken sollte [1,7,8]. Hierfür standen ihm 25 Mitarbeiter zur Seite [5]. Die objektiven materiellen Voraussetzungen für ein Gelingen des Projektes waren denkbar schlecht [1,7]. Chemikalien und Apparaturen waren kaum vorhanden und öffentliche Bibliotheken nicht arbeitsfähig [1]. Schmitz verfügte durch seine frühere Tätigkeit bei Paul Ehrlich nicht nur über die Kenntnis der Strukturformel des Neo-Salvarsans, sondern auch über technologische Details des Herstellungsverfahrens [1,5]. Ehrlich hatte in den Jahren von 1906 bis 1909, also kurz nach der Entdeckung der Spirochaeta pallida durch Fritz Schaudinn und Erich Hoffmann im Jahre 1905 festgestellt, dass die 5-wertige Arsenverbindung Atoxyl (später Arsanilsäure) und viele ihrer Derivate eine spirochätocide Wirkung besaßen [1]. Diese war gegenüber der direkten Wirkung auf Spirochäten effektiver, wenn die 5-wertige As-Verbindung im Körper des Probanden zu 3-wertigem Arsen umgewandelt wurde. Daher ging Ehrlich dazu über, von vornherein Derivate des 3-wertigen Arsens einzusetzen. Das waren zunächst die Arsenoxyde, z. B. C_6H_5AsO , später die sog. Arseno-Verbindungen, in denen zwei Arsenatome durch Doppelbindung verbunden sind. Unter deren vielen Abkömmlingen erwies sich 4'-4'-Dioxy-3'-3'-Diaminoarsenobenzol als besonders wirksam gegen Spirochaeta pallida. Ehrlich nannte die Verbindung Salvarsan [1]. Seine Strukturformel lautet (• **Abb. 2**) [9]:

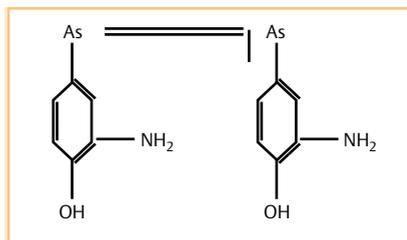


Abb. 2 Strukturformel von Salvarsan.

Die Anwendung des Salvarsans am Patienten war durch die in ihm enthaltene Salzsäure stark eingeschränkt, die schwere lokale Entzündungen hervorrief und den Arzt zwang, die Lösung in einem umständlichen Verfahren vor der Injektion zu neutralisieren [1]. Ehrlich führte zur besseren Verträglichkeit des Salvarsans in eine der beiden Aminogruppen den Rest Formaldehydsulfoxysäure ein, die die Bildung eines neutral reagierenden Natriumsalzes ermöglicht, das gut wasserlöslich ist [1,9]. Die so entstandene Verbindung nannte Ehrlich Neo-Salvarsan, seine Strukturformel lautet (• **Abb. 3**) [9]:

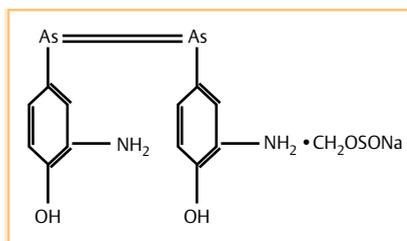


Abb. 3 Strukturformel von Neo-Salvarsan.

Schmitz hat etwa die Hälfte der 606 As-Verbindung, die Ehrlich auf ihre antisiphilitische Wirkung untersuchte, hergestellt. U. a. stammte auch das schon recht wirksame Arsenophenylglyzin von ihm, das dann aber noch von der Verbindung 606 übertroffen wurde [5]. Obwohl der Patentschutz für das Neo-Salvarsan von Paul Ehrlich 1945 bereits erloschen war, wählte Ernst Schmitz sicherheitshalber ein Syntheseverfahren in 5 Schritten, das von Ehrlichs Patentbeschreibung abwich. Erwähnt sei an dieser Stelle, dass ein Patent nicht das chemische Fertigprodukt schützt, sondern dessen Syntheseverfahren. Schließlich hätte Schmitz auch davon ausgehen können, dass im Chaos der deutschen Trümmerlandschaft 1945 wohl niemand auf Patentvorschriften zu genau achten würde [5].

Neo-Salvarsan galt 1945 als das schwierigste chemische Industrie-Präparat [1]. Seine Bildung vollzieht sich in einer Reihe von Einzelvorgängen. Die letzten Schritte der Herstellung müssen unter Luftabschluß vollzogen werden, da Neo-Salvarsan im aromatischen Ring Amino- und Hydroxylgruppen, die sich auch in fotografischen Entwicklern finden, enthält. In seinem mit Pflaster und Klebestreifen abgedichteten Laborraum erzeugte Schmitz 1945 daher eine Stickstoff-Atmosphäre durch Einleitung von 12 Flaschen reinen Stickstoffs. Er und seine Mitarbeiter trugen Gasmasken. Abschließend wurde Arsaminol filtriert, getrocknet, portioniert und ampulliert. Eine weitere Besonderheit des Verfahrens von Prof. Schmitz war das Ausgangsmaterial für die Synthese von Arsaminol. Er setzte in Ermangelung der für die Neo-Salvarsan-Herstellung üblichen Ausgangsstoffe den als Rodinal bekannten fotografischen Entwickler p-Aminophenol ($NH_2C_6H_4OH$) ein, der zufällig in großer Menge vorhanden war und nicht anderweitig beansprucht wurde [1,5]. Aus Rodinal wurde von Schmitz das Natriumsalz der 3'-3'-Diamino-4'-4'-dioxyarsenobenzolmethylsulfoxysäure hergestellt. Das Produkt erhielt den Namen Arsaminol, später Neo-Arsoluin, da der Name

Neo-Salvarsan gesetzlich geschützt war. Bereits am 15. 7. 1946 waren die ersten 5 kg des Präparates fertig gestellt. Nach pharmakologischer Prüfung durch Prof. Holtz, Direktor des Pharmakologischen Instituts der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, konnte Arsaminol (Neo-Arsoluin) in der Behandlung von Syphiliskranken in der SBZ eingesetzt werden. Jährlich konnten 5 Millionen Ampullen im VEB Fahlberg-List hergestellt werden. Gartmann, der schon frühzeitig an der Universitäts-Hautklinik Leipzig Erfahrungen mit Neo-Arsoluin bei Syphilispatienten sammelte, nennt rückblickend die Entwicklung von Neo-Arsoluin durch Schmitz und seine rasche Herstellung bei Fahlberg-List in Magdeburg „eine wirkliche Heldentat, die zur raschen Eindämmung der zahllosen Syphilisinfektionen in der SBZ führte. Auch Linser hat darauf immer wieder hingewiesen.“ [6]. In zwei Publikationen berichtete Gartmann 1950 und 1951 über sehr gute Therapieergebnisse mit Neo-Arsoluin bei zunächst 83 Syphilispatienten der Stadien I bis III sowie Lues conata und später an 223 Syphilispatienten der Stadien I bis III mit Neurolyues in Verbindung mit Wismut-Kuren. Die Verträglichkeit war gut, lediglich flüchtige Jarisch-Herxheimer-Reaktionen traten wie etwa bei Neo-Salvarsan-Therapie in seltenen Fällen auf, so dass Neo-Arsoluin dem Neo-Salvarsan als ebenbürtig anzusehen war [10,11]. Linser schreibt 1948 in einem ausführlichen Artikel über die Entwicklung der Dermato-Venerologie in der Ostzone: „Ferner gelang es einem unserer Chemiker, das, was Kenner kaum für möglich gehalten u. anfangs belächelt hatten. Er konnte ein hochwertiges Salvarsanpräparat herstellen, das tierexperimenteller und klinischer Erprobung standhielt“ [2]. Bereits 1948 hatte sich auch durch den Einsatz des Neo-Arsoluins die Situation auf dem Gebiet der Syphilis deutlich entspannt. Die Zahl der Syphilisinfektionen hatte sich durch spezifische Therapie und medizinische Kontrollmaßnahmen halbiert. Die Zahl der Betten für Geschlechtskranke in der SBZ sank um 75% von 28700 (1946) auf 7300 (1948). Eine Zeitlang wurden monatlich 140 kg Neo-Arsoluin verbraucht [2].

Ernst Schmitz wurde bereits 1949 für die Synthese des Neo-Arsoluins und dessen Überführung in die industrielle Herstellung mit dem Nationalpreis II. Klasse der DDR geehrt. Für die damit verbundene Zahlung von 50 000 Mark konnte er sich in Magdeburg ein Haus bauen lassen und seiner siebenköpfigen Familie wieder ein Zuhause schaffen. Von seinen fünf Kindern wurde ein Sohn später Professor für Dermatologie in Tübingen, ein anderer Professor für Chemie an der Akademie der Wissenschaften der DDR in Berlin-Adlershof, ein dritter wurde Maler. Von den beiden Töchtern ist eine Kinderärztin, die andere MTA geworden. Prof. Ernst Schmitz war ein exzellenter Pianist und besaß das absolute Gehör. Er liebte die bildende Kunst und fand viel Entspannung als Hobbygärtner. Bis ins hohe Alter verfügte er über ein phänomenales Gedächtnis, so dass er kein Adressbuch benötigte [5]. Am 30. 6. 1954 schied er aus Altersgründen aus dem VEB Fahlberg-List aus [7]. Am 8. 2. 1960 ist Prof. Dr. Ernst Schmitz im Alter von 78 Jahren in Magdeburg verstorben [3,5]. Mit unserem Beitrag möchten wir das Andenken dieses verdienstvollen Mannes und seine außergewöhnlichen Leistungen in einer schweren Zeit vor dem Vergessen bewahren.

Danksagung

Die Autoren danken den Herren Prof. Dr. H. Gartmann (Köln), Prof. Dr. E. Schmitz jr. (Berlin), Dr. A. Jumar (Magdeburg) und Ing. H. Rasenberger (Magdeburg) für ihre freundliche Unterstützung durch wesentliche Anregungen und Hinweise beim Zustandekommen der vorliegenden Publikation.

Abstract

„A Lucky Case for the Eastern Zone“ – The Synthesis of the Neo-Salvarsan-Analogue Arsaminol (Neo-Arsoluin) by Prof. Dr. Ernst Schmitz and its Consequence for the Limitation of the Syphilis in the Soviet-Occupation Zone of Germany

After World War II the number of syphilis infections in Germany increased dramatically. In the Soviet-occupation zone the anti-syphilitic Neo-Salvarsan, originally produced by Farbwerke Hoechst, Frankfurt/M. was not available anymore, because there was a total supply-ban. In this awful situation the chemist Prof. Dr. Ernst Schmitz from the chemical and pharmaceutical factory VEB Fahlberg List, Magdeburg, succeeded to synthesize Arsaminol (Neo-Arsoluin), a Neo-Salvarsan-analogue, within a few months thus making possible the industrial production of this drug.

Literatur

- 1 Schmitz E. Arsaminol, ein Hilfsmittel im Kampf gegen die Geschlechtskrankheiten. Memorandum vom 23. 5. 1949. im Besitz von Prof. Dr. E. Schmitz jr., Berlin.
- 2 Linser K. Die Entwicklung der Dermato-Venerologie in der Ostzone. Dtsch Gesundh-Wesen 1948; 3: 719–729
- 3 Heinrich G, Schantera G. Magdeburger Biographisches Lexikon. 19. u. 20. Jahrhundert. Magdeburg: Scriptorum-Verlag, 2002
- 4 Köhler W. Paul Ehrlich. In: Gerabek W, Haage BD, Keil G u. Wagner W (Hrsg). Enzyklopädie Medizingeschichte. Berlin: Walter de Gruyter, 2005: 136–137
- 5 Schmitz E Jr. Persönliche Mitteilung. 2007
- 6 Gartmann H. Persönliche Mitteilung. 2007
- 7 Zeugnis des VEB Fahlberg-List, Magdeburg, über Herrn Prof. Dr. Ernst Schmitz vom 31. 7. 1954. Im Besitz von Prof. Dr. E. Schmitz jr., Berlin
- 8 Cassebaum H, Merkel H, Mörike W, Schapitz F. Von der kapitalistischen Saccharin-Fabrik zum sozialistischen VEB Fahlberg-List Magdeburg. Festschrift zum 100-jährigen Firmenjubiläum 1986. Staatsarchiv Magdeburg.
- 9 Bodendorf K. Kurzes Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie. 2. u. 3. verb. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer, 1949
- 10 Gartmann H. Erfahrungen mit dem neuen Antisyphilitikum „Neo-Arsoluin“ (bisher Arsaminol). Dtsch Gesundh-Wesens 1950; 5: 950–952
- 11 Gartmann H. Weitere Erfahrungen mit Neo-Arsoluin in der Syphilisbehandlung. Zeitschr Ärztl Fortbildung 1951; 45: 305–308