

6.4.1 Ein neues Lokalanästhetikum aus der Cocain-Synthese

Viele Jahre nach der Auflösung des Tropacocain-Vertrages verfolgte Richard Willstätter (1872–1942)²⁴⁶ einen neuen Ansatz in der Tropinforschung über Succindialdehyd und Acetondicarbonsäure. Merck bemühte sich in Folge intensiv, diesen neuen Weg für die Großproduktion zu erschließen, in der Hoffnung gewinnbringend synthetisches Cocain herstellen zu können.²⁴⁷ In gemeinsamer Arbeit gelang schließlich Richard Willstätter, Horst Maeder (1885–1970) und Otto Wolfes (1877–1942) die Aufstellung einer Synthese des natürlichen Cocains.²⁴⁸ Die neue Synthese baute auf den Arbeiten Willstätters mit Max Bommer (*1892)²⁴⁹ auf, die u. a. zu psi-Cocain führten. Mit der Zielstellung, verschiedene Zwischen- und Nebenprodukte dieser Synthese näher zu untersuchen und die Menge der neben psi-Cocain entstehenden Isomere zu erhöhen, verlagerten die Beteiligten die weiteren Untersuchungen zur Synthese in die umfangreicher ausgestatteten Labore der Firma Merck.

Es folgten zwei Jahre intensiver Versuche, in denen es nicht gelang, die angestrebten Ziele zu erreichen. Der hohe Arbeitsaufwand, schlechte Reaktionsausbeuten und die enormen Kosten der Synthese standen einer wirtschaftlichen Produktion im Wege. Hinzu kam die Befürchtung, dass die international gültigen, im Zuge der Haager Konvention²⁵⁰ getroffenen Beschlüsse den Cocainvertrieb weithin einschränken könnten. Daher rückte auch bei Merck die Suche nach Cocain-Ersatzmitteln wieder in den Blick und das Unternehmen prüfte in diesem Zuge die Zwischen- und Nebenprodukte der Willstätter / Pfannenstiel / Maeder-Synthese im Hinblick auf eine mögliche Verwendbarkeit als Lokalanästhetika. Es stellte sich heraus, dass d-Pseudo-Cocain, ein Cocain Isomeres, das man abkürzend Psicain nannte, eine im Vergleich zu Cocain sogar stärkere Anäs-

²⁴⁶ Zu Richard Willstätter siehe H. ALBRECHT (1990), S. 296–299 und R. WILLSTÄTTER (1949).

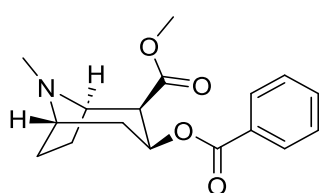
²⁴⁷ Vgl. MA K01-109, Brief E. Merck an Richard Willstätter vom 05.03.1920.

²⁴⁸ Eine öffentliche Mitteilung über die neue Synthese mit einer chronologischen Beschreibung der Durchführung erschien 1923 in den Annalen der Chemie. Siehe hierzu R. WILLSTÄTTER / A. PFANNENSTIEL / H. MAEDER (1923), S. 111–139.

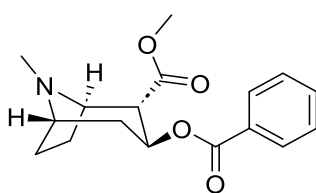
²⁴⁹ Die Sterbedaten von Max Bommer konnten nicht ermittelt werden. Zur Zusammenarbeit Willstätter / Bode und Bommer siehe R. WILLSTÄTTER / M. BOMMER (1921), S. 15–35.

²⁵⁰ Aufgrund des zunehmenden Betäubungsmittel-Missbrauchs, insbesondere in den Opiumproduzierenden Ländern, regten die USA 1909 erstmals eine internationale Zusammenkunft zur Abstimmung gemeinsamer Kontrollmechanismen an. 13 Staaten nahmen an der „Shanghai-Commission“ teil. Die vereinbarten Regeln waren jedoch nicht bindend und besaßen eher einen Empfehlungscharakter. 1912 kam es, erneut auf Anregung der USA, zu einer weiteren Zusammenkunft in Den Haag, bei der die teilnehmenden Staaten die zuvor lose gefassten Regulationsmaßnahmen vertraglich fixierten und geschlossen unterzeichneten. Wenn auch die Haager Konvention von 1912 einige Schwächen, wie das Fehlen eines Verwaltungsapparates und die Eigenverantwortlichkeit der Mitglieder, aufwies, so war sie doch der Beginn eines international geregelten Umgangs mit Betäubungsmitteln. Der 1920 gegründete Völkerbund überwachte die Einhaltung der Regeln und fungierte als Kontrollorgan. Eine letzte Opium-Konvention im Jahr 1925 verstetigte und erweiterte die Maßgaben der Konvention von 1912. Zur Haager Konvention und der Geschichte des heutigen Betäubungsmittel-Gesetzes siehe Kapitel 4.5.5.

thesie hervorrief. Allerdings entstand bei der Synthese nicht das isolierte d-Pseudo-Cocain, sondern das Racemat d,l-Pseudococain, bei Merck „Max und Moritz“ genannt. Zum gewünschten d-Pseudo-Cocain (Psicain) gelangte man nur per Racematspaltung – eine teure, aufwendige und zunächst nicht lohnenswert erscheinende Methode. Da aber der Pharmakologe Rudolf Gottlieb (1864–1924)²⁵¹ das neue Präparat in der pharmakologischen Prüfung überaus günstig beurteilte und Psicain einige Vorzüge gegenüber Cocain zeigte, entschied man sich bei Merck zur klinischen Prüfung. Sollten die Ärzte das neue Anästhetikum gut annehmen, plante Merck zunächst die Herstellung aus Blättern fortzusetzen und parallel eine gewinnbringende Synthese auszuarbeiten. Im Falle eines Handelsverbotes mit Cocablättern, wäre man im Idealfall bei Merck schon mit einer Psicainsynthese und den entsprechenden Patenten vorbereitet.²⁵²



Cocain



Psicain

Vergleich Cocain und Psicain

Der Auftakt der klinischen Phase, an der sich mehrere Heidelberger Krankenhäuser beteiligten, verlief erfolgreich. Merck erweiterte daraufhin nachträglich den Kreis der Prüfer und schickte Psicain noch in zahlreiche weitere deutsche Kliniken zur Erprobung.²⁵³ Nach der geglückten klinischen Phase und den ermunternden Ergebnissen Gottliebs riet Richard Willstätter Merck Psicain in den Handel zu bringen. Er war zuversichtlich, dass es noch gelingen würde, das Racematen-Gemisch zu spalten und per Synthese zum Psicain zu gelangen.²⁵⁴ Und tatsächlich entschied sich Merck zur Markteinführung, doch an eine Totalsynthese des Psicains war vorerst noch nicht zu denken. Es existierten noch zahlreiche kleinere und größere Schwierigkeiten bei den einzelnen Teilschritten. So führte beispielsweise die Herstellung von Succindialdehyd, einem der Ausgangsstoffe über ein hochexplosives Dioxim. Diesen Reaktionsschritt in einer Großproduktion durchzuführen fand Merck zu gefährlich, gab Willstätter jedoch das Versprechen, nach alternativen Wegen zu suchen. Auch die Racematspaltung gestaltete sich als schwierig, da dieser sich als sehr stabil erwies und schlecht spalten ließ. Die bisherigen Spaltungsversuche führten nur zu äußerst geringen Mengen des gewünschten d-Psi-Cocains und dieses erwies sich als so leicht löslich, dass kaum auskristallisierte Substanz zurückblieb.²⁵⁵

²⁵¹ Zu Rudolf Gottlieb siehe Sächsische Akademie der Wissenschaften (2024) sowie S. JANSSEN (1964), S 1067–1069.

²⁵² Siehe hierzu MA K01-110, Brief Otto Wolfes an Richard Willstätter vom 06.09.1923.

²⁵³ Vgl. MA K01-110, Brief Otto Wolfes an Richard Willstätter vom 18.12.1923.

²⁵⁴ Vgl. MA K01-85, Brief Richard Willstätter an E. Merck vom 13.02.1924.

²⁵⁵ Vgl. MA K01-85, Brief E. Merck an Richard Willstätter vom 27.02.1927.

Die Merck'schen Labore stellten verschiedene Salze des Psicains her und prüften diese auf ihre pharmakologische Wirkung und Verwendbarkeit in der medizinischen Praxis. Das Bitartrat, das weinsaure Salz der Substanz, wies die günstigsten physikalischen Eigenschaften auf und bot den Verwendern eine leichte Löslichkeit und gute Lagerungsstabilität. Willstätter setzte sich für eine schnelle Umsetzung der Synthese ein, doch aufgrund der Probleme musste Merck seinen Eifer bremsen. Merck bedankte sich ausdrücklich bei ihm, da ja nur durch die gemeinsame Arbeit mit Willstätter an der Cocainsynthese der Blick auf Psicain gefallen war und versicherte, dass auch das Unternehmen ein großes Interesse an einer Vollsynthese habe. Zwar könne man guten Gewissens von einem synthetischen Psicain sprechen, da der größte Teil der Substanz für die pharmakologischen und klinischen Prüfungen synthetisch hergestellt wurde. Für den großen Maßstab waren die bisher eingesetzten Reaktionen jedoch unwirtschaftlich. Um eine größere Nachfrage bedienen zu können, musste die Herstellung so lange aus Blättercocain erfolgen, bis die Synthese zu dieser Herstellungsvariante konkurrenzfähig war. Die Synthese im großen Maßstab sollte aber auf jeden Fall folgen.²⁵⁶

Der Konkurrenz war indes nicht entgangen, dass Merck ein neues Lokalanästhetikum entwickelte. So fanden sich beispielsweise im Bayer-Archiv Unterlagen mit einer Beurteilung der Gottlieb'schen Prüfung des Psicains. Bayer bezog sich hierbei auf einen Prospekt mit der Veröffentlichung der pharmakologischen Eckdaten. Die Aussage zur doppelten Wirksamkeit des Psicains im Vergleich zum Urcocain hielt man für nicht haltbar, da sie nur am Froschischadicus²⁵⁷ und im Quaddelversuch erprobt worden war. Eine Nachprüfung hatte ergeben, dass es sich bei anderen Versuchstieren umgekehrt verhielt und Cocain stärker wirkte, so beispielsweise an der Kaninchencornea²⁵⁸ oder auf der Froschhaut. Eine doppelte Wirkstärke des Psicains konnte auch nur am Nervenstamm beobachtet werden, also in der Verwendung als Leitungsanästhetikum. Die Oberflächenanästhesie an den Nervenenden zeigte jedoch bei Cocain eine stärkere Ausprägung. Ferner kritisierte man bei Bayer, dass eine Erwähnung der gefäßerweiternden und leicht gewebeschädigenden Wirkung des Psicains im Prospekt fehlte. Immerhin waren dies entscheidende Nachteile im Vergleich zur Cocainanästhesie. Für Merck dürfte es sicherlich ein strategischer Vorteil sein, mit einem neuen synthetischen Cocain-Isomeren werben zu können. Insgesamt hielt man bei Bayer Psicain jedoch nicht als konkurrenzfähig zu Cocain. Für den doppelten Preis bekam man eine schwächere Anästhesie, leichte Gewebeschäden und eine häufig nicht erwünschte Gefäßerweiterung. Der einzig wirkliche Vorteil bestand in der relativ geringeren Giftigkeit des Psicains im Vergleich zu Cocain. Akut besaßen beide Substanzen die gleiche Toxizität, doch die Entgiftung ging bei Psicain deutlich schneller. Als Leitungsanästhetikum war Psicain

²⁵⁶ Vgl. MA K01-85, Brief E. Merck an Richard Willstätter vom 28.04.1924.

²⁵⁷ Der Nervus ischiadicus entspringt dem Plexus sacralis und ist zuständig für die motorische und sensible Versorgung des Beines. Er ist der längste und größte Nerv der Körperperipherie. Vgl. PSCHY (2014), S. 1470.

²⁵⁸ Unter der Cornea, auch Hornhaut genannt, versteht man den transparenten Teil der Augapfelhülle. Die Cornea ist der Bereich, in dem Licht aufs Auge trifft und in welchem die Lichtbrechung geregelt wird. PSCHY (2014), S. 417.

doppelt so stark wie Cocain, als Oberflächen- und Infiltrationsanästhetikum kam es jedoch nicht an Cocain heran.²⁵⁹

Die klinische Prüfung des Psicains wurde bei Bayer ebenfalls genau verfolgt. So findet sich in einer internen Nachricht, der Hinweis, dass ein Arzt namens Blessing²⁶⁰ Psicain von Gottlieb zur Prüfung erhielt und es in seiner laryngologischen Klinik in 12% der Fällen unbefriedigende Resultate lieferte.²⁶¹ Ein internes Schreiben nach Berlin enthält die Aufforderung, genaueres über das neue Merck-Lokalanästhetikum herauszufinden, das gemäß der letzten Merck'schen Berichte im Zusammenhang mit den Arbeiten an einer Cocain-Synthese steht. Um Hinweise und Mitteilungen an Bayer Leverkusen wird gebeten.²⁶² Bayer hatte mit Tutocain 1923 selbst erst ein neues Lokalanästhetikum auf den Markt gebracht und interessierte sich dementsprechend vermutlich sehr für potenzielle Konkurrenzprodukte. Auch den Briefen zwischen Merck und Willstätter ist zu entnehmen, dass die Lokalanästhetika-Forschung im Deutschland der 1920er-Jahre noch zu den verbreiteten Forschungsgebieten gehörte und ein hoher Konkurrenzdruck zwischen den Firmen herrschte. Auch die internationale Konkurrenz behielten Merck und Willstätter im Blick. So ist in einem Brief von Willstätter an Merck die Rede vom amerikanischen Butin²⁶³. Dieses hielt Willstätter jedoch nicht als gefährlich für Psicain. Die Einführung des Psicains war dank Gottlieb, der in der klinischen Phase seine vielfältigen Kontakte genutzt hatte, bestens vorbereitet. Und Willstätter hoffte, dass Merck anderen Firmen, die ebenfalls gerade mit Hochdruck an neuen Anästhetika arbeiteten zuvorkommen könne.²⁶⁴

6.4.2 Die Arbeit an einer wirtschaftlichen Synthese

Zum Zeitpunkt der Einführung des Psicains war Merck von einer wirtschaftlichen Synthese im industriellen Maßstab noch weit entfernt. Richard Willstätter (1872–1942)²⁶⁵ riet der Firma dennoch dazu, nach außen hin selbstbewusst zu propagieren, dass eine Fabrikation, auch im größeren Umfang, bereits möglich sei. Diese Strategie sollte die Konkurrenz davon abhalten, auch in die Psicainherstellung einzusteigen. Aus Blättercocain war es potenziell auch anderen Firmen möglich, die Substanz zu gewinnen, der Syntheseweg hingegen blieb geheim. Willstätter empfahl, zumindest einen Teil des Psicains schon synthetisch herzustellen. Vorausgesetzt natürlich, es gelänge den Preis hier-

²⁵⁹ Zur Beurteilung der Gottlieb'schen Pharmakologischen Prüfung des Psicains im Detail siehe BAL 166-008, Analyse der pharmakologischen Arbeit zum Psicain durch Gottlieb; Kopie aus den Unterlagen Peter Friedrich Peisers vom 05.07.1924.

²⁶⁰ Der Vorname und die Lebensdaten konnten nicht ermittelt werden.

²⁶¹ Vgl. BAL 166-008, Internes Schreiben Bayer vom 04.06.1924.

²⁶² Vgl. BAL 166-008, Brief Peter Friedrich Peiser an Bayer Berlin vom 06.06.1924

²⁶³ Butin war ein Lokalanästhetikum, dass für kurze Zeit in den 1920er-Jahren vermarktet wurde.

²⁶⁴ Siehe hierzu MA K01-85, Brief Richard Willstätter an E. Merck vom 14.03.1924.

²⁶⁵ Zu Richard Willstätter siehe H.ALBRECHT (1990), S. 296–299 und R. WILLSTÄTTER (1949).