

73. C. Liebermann: Ueber therapeutische Ersatzmittel des Chrysarobins.

(Vorgetragen in der Sitzung vom Verfasser.)

Im Jahre 1878 habe ich¹⁾ gemeinsam mit Seidler gezeigt, dass der wirksame Bestandtheil des officinellen Goapulvers nicht wie Attfield angegeben hatte Chrysophansäure²⁾, sondern eine von uns näher studirte Reductionstufe derselben sei, welche wir mit dem Namen Chrysarobin belegten, den sie seitdem auch in der deutschen Pharmakopoe führt. Im Chrysarobin ist die Chinogruppe der Chrysophansäure theilweise reducirt, und diese Constitution verleiht dem Chrysarobin die charakteristische Eigenthümlichkeit, unter geeigneten Umständen begierig Sauerstoff aufzunehmen. Dies geschieht beispielsweise seitens alkalischer Chrysarobinlösungen dem Luftsauerstoff gegenüber, welcher in ähnlicher Weise quantitativ, wenn auch etwas langsamer, wie von alkalischer Pyrogallussäurelösung absorbirt wird.

Da hierbei Chrysarobin in Chrysophansäure übergeht, so musste der Umstand, dass Attfield zur Reinigung seiner Verbindung alkalische Lösungen benutzte, ihm statt der ursprünglichen Substanz deren Oxydationsproduct Chrysophansäure finden lassen.

Am Schlusse der oben erwähnten Abhandlung hatte ich bereits darauf hingewiesen, dass die Heilerfolge des Goapulvers bei mehreren Hautleiden (Psoriasis, Herpes tonsurans, Pityriasis versicolor, Eczema marginatum) wohl kaum der Chrysophansäure, sondern vielmehr der reducirenden und Sauerstoff absorbirenden Wirkung des Chrysarobins zuzuschreiben sein dürften, und hatte gesonderte therapeutische Versuche mit Chrysophansäure und mit Chrysarobin zur Entscheidung der Frage als wünschenswerth bezeichnet.

Besondere Versuche mit authentischer Chrysophansäure scheinen indessen auch seitdem nicht angestellt worden zu sein, doch hat Jarisch³⁾ die Unwirksamkeit des der Chrysophansäure so nahe stehenden Alizarins bei Psoriasis erwiesen.

In meiner Ansicht von der Wirkungsart des Chrysarobins wurde ich noch durch die Heilerfolge bestärkt, welche Jarisch fast zur

¹⁾ Diese Berichte XI, 1603.

²⁾ Auf diese Quelle für »Chrysophansäure« hatte damals Hr. Professor Köbner die Güte, mich aufmerksam zu machen. — Nach gef. Mittheilung der HHrn. Gehe & Co. dürfte der jährliche Gesamtimport Deutschlands an Goapulver (ca. 80 pCt. Chrysarobin enthaltend) etwa 10 000 k betragen.

³⁾ Wiener mediz. Blätter 1878, No. 15 u. 16 und Mediz. Jahrbücher, redigirt von Stricker 1878, 511. — In der ersten Mittheilung spricht Jarisch von der »in einigen Fällen ausbleibenden Wirkung«, in der letzteren von der »Unwirksamkeit« des Alizarins.

selben Zeit, in der ich diese Ansichten aussprach, gegen die erwähnten Krankheiten mittelst Pyrogallol erzielte. Zur Anwendung dieses Mittels, welches sich seitdem neben dem Chrysarobin vollständig eingebürgert hat, gelangte Jarisch allerdings mittelst eines, von dem meinen ganz abweichenden, Gedankenganges, indem er Chrysophansäure und Pyrogallussäure als mehrwerthige Phenole in Parallele stellen wollte. Es liegt aber auf der Hand, dass Pyrogallussäure und Chrysarobin in der erwähnten Absorptionsfähigkeit für Sauerstoff eine noch viel näher liegende Analogie haben, und Jarisch erkennt auch die Möglichkeit meiner Erklärungsweise der Wirkungsart des Chrysarobins vollständig an.

Auf diese Gedankenfolge wurde ich neuerdings durch meine Studien über die Rückführbarkeit der Chrysophansäure in Chrysarobin und eine sich daran anschliessende Untersuchung der Leukosubstanzen der Anthrachinonfarbstoffe¹⁾ von neuem hingelenkt. Dem Chrysarobin in seinen Sauerstoff absorbirenden Eigenschaften sehr nahe verwandt sind die Leukosubstanzen sehr vieler Farbstoffe, am nächsten aber stehen ihm ihrer Constitution nach die Leukosubstanzen der Anthrachinonfarbstoffe: Alizarin, Flavo-, Anthrapurpurin, Anthragallol, Anthraflavinsäure, Rufigallussäure u. A. Alle diese Leukosubstanzen absorbiren in alkalischer Lösung aufs Energischste Sauerstoff, um in die zugehörigen Farbstoffe überzugehen. War meine Ansicht über die Heilwirkungen des Chrysarobins richtig, so war es wahrscheinlich, dass diese Leukosubstanzen im Allgemeinen und einige der vorstehenden im Besonderen dem Chrysarobin ähnliche Heilwirkungen zeigen würden.

Für therapeutische Versuche durfte man von den hier in Betracht kommenden Körpern nur an solche denken, welche sich auch in grösserem Maassstabe technisch leicht herstellen lassen würden. Von diesen sind durch die Alizarintechnik namentlich das Alizarin, das Flavo- und das Anthrapurpurin in grösster Menge und zu relativ niedrigem Preise zugänglich. Es kam daher darauf an, zunächst deren Reduktionsstufen darzustellen und diese alsdann in ihrer therapeutischen Wirkung zu untersuchen.

Zur Reduction dieser Farbstoffe verfuhr ich zuerst so, dass ich dieselben nach dem in der folgenden Abhandlung genauer beschriebenen Verfahren mit Eisessig und Zinngranalien kochte, und durch successiven Zusatz kleiner Mengen rauchender Salzsäure in der Lösung eine lebhafte Wasserstoffentwicklung herbeiführte. Schliesslich geht Alles mit hellgelblicher Farbe in Lösung, worauf man vom Zinn kochend abfiltrirt, und aus dem Filtrat durch Wasserzusatz das Reductionsproduct ausfällt. Letzteres wird auf dem Filter gesammelt,

¹⁾ Siehe die vorstehende Abhandlung.

mit salzsäurehaltigem Wasser vollständig ausgewaschen und nach Verdrängung der Salzsäure auf Thontellern getrocknet.

Dieses Verfahren erheischt einige Uebung, da andernfalls das Product leicht verharzt. Für grössere technische Darstellungen ist dasselbe aber auch namentlich des grossen Verbrauchs und des hohen Preises des Eisessigs wegen wenig geeignet. Durch einen Kunstgriff¹⁾ kann man zwar den Verbrauch an Eisessig beträchtlich einschränken; aber auch so ist das Verfahren nicht ganz frei von technischen Schwierigkeiten. Ich habe es auch alsbald mit einem technisch völlig einwandfreien vertauscht, und erwähne ersteres Verfahren hier nur deshalb, weil ein Theil der ersten therapeutischen Versuche mit so dargestelltem Material angestellt wurde.

Für die technische Reduction der Farbstoffe benutzt man als wasserstoffzuführende Mittel am besten Zinkstaub und Ammoniak, welche schon früher v. Perger²⁾ zur Reduction des Anthrachinons, dann ich selbst mit Bollert³⁾ und Simon³⁾ zur Reduction von Anthrachinonsulfosäure und von Oxyanthrachinon, sowie Römer⁴⁾ und Römer & Schwarzer⁴⁾ in meinem Laboratorium zur Reduction von Isoanthraflavinsäure und Alizarin mit Erfolg angewendet haben. Man braucht nur die Farbstoffe, etwa nach der von Römer ausführlich gegebenen Vorschrift, eine Viertelstunde lang mit Zinkstaub und verdünntem Ammoniak zu kochen, die ammoniakalische Lösung vom Zinkstaub in Salzsäure hineinzufiltriren, die dabei sich ausscheidende Fällung der Leukosubstanzen zu sammeln, auszuwaschen und zu trocknen, um alsbald ein für die weiteren therapeutischen Zwecke genügend reines Material zu haben. Bei einiger Uebung sind die Ausbeuten nahezu quantitativ, und der Process mit geringen Kosten und ohne Schwierigkeit im grössten Maassstabe ausführbar.

Um mit reinen chemischen Verbindungen zu operiren, stellte ich das Material für die ersten therapeutischen Versuche anfangs durch Reduction von reinem Flavopurpurin dar. Diese Substanz wählte ich mehr zufällig deshalb, weil mir gerade eine grössere Menge derselben im reinen Zustand zur Verfügung stand. Sobald die therapeutische Wirksamkeit des Leukoflavopurpurins feststand, wurden dann einige therapeutische Parallelversuche mit dem Leukoproduct des Alizarins, für dessen Darstellung ich von chemisch reinem Alizarin ausging, angestellt, die übrigens den gleichen Erfolg wie die Versuche mit dem Product aus Flavopurpurin hatten. Hiernach schien es nicht mehr

¹⁾ Erhitzen der Substanz mit Zinn und Salzsäure unter langsamem Zufluss von Eisessig.

²⁾ Journ. für prakt. Chem. [2] 23, 139.

³⁾ Ann. Chem. Pharm. 212, 9 und 57.

⁴⁾ Diese Berichte XIV, 1260 und XV, 1040.

nöthig, die beiden Farbstoffe mit aller Strenge gesondert zu halten und es konnten daher für die ferneren Versuche ohne Weiteres die technischen Alizarin- resp. Purpurinmarken als Ausgangsmaterial der Reduction benutzt werden, wie das bei etwaigem späteren technischen Betriebe doch unumgänglich nothwendig sein würde.

Von den Reductionsproducten der beiden vorgenannten Farbstoffe ist dasjenige des Alizarins bereits früher von Römer dargestellt worden, der es als Desoxyalizarin bezeichnete. Man könnte demgemäss auch die von mir neu dargestellten Verbindungen als Desoxyflavo-Desoxyanthrapurpurin u. s. w. bezeichnen. Mir scheint weder diese Benennung noch die von mir für die wissenschaftliche Bezeichnung dieser Verbindungsgruppe bevorzugte als »Anthranole« der betreffenden Farbstoffe den Anforderungen an die Namenbildung technischer oder pharmazeutischer Producte zu entsprechen. Ich schlage daher vor, die Leukverbindungen der technischen Alizarinfarbstoffe allgemein als »Anthrarobine« zu bezeichnen, welcher Name zugleich an die Abstammung von den Anthrachinonfarbstoffen (Alizarin, Flavo-Anthropurpurin) wie an die chemischen und therapeutischen Beziehungen zum Chrysarobin erinnern soll. Anthrarobin kurzweg würde man das Product aus käuflichem Alizarin (»Blaustich«) nennen, während die Producte aus den käuflichen Purpurinen (»Alizarin gelbstich«) durch Zusatz eines Buchstabens (P oder F) markirt werden könnten. Unter dieser Bezeichnung wird auch die chemische Fabrik der HH. Dr. Jaffé und Darmstädter das in der vorbeschriebenen Weise (mit Ammoniak und Zinkstaub) dargestellte Product in den Handel bringen.

Indem ich bezüglich der chemischen Beziehungen des Anthrarobins auf meine weiter unten folgende Abhandlung verweise, möchte ich hier nur noch einige äussere Eigenschaften des Anthrarobins, wie es von den HHrn. Jaffé und Darmstädter geliefert wird, und soweit die Eigenschaften mir für den Mediciner von Interesse erscheinen, anführen.

Das käufliche Anthrarobin bildet ein gelblich weisses Pulver, welches sich im trockenen Zustand an der Luft sehr gut hält. In Wasser und wässrigen Säuren ist es unlöslich, dagegen löst es sich mit der grössten Leichtigkeit schon in der Kälte in verdünnten wässrigen Alkalien, Ammoniak und auch Erdalkalien mit braungelber Farbe auf. Diese Lösungen sind aber nicht beständig, mit der grössten Begierde absorbiren sie, zumal die der fixen Alkalien, den Sauerstoff der Luft, wobei die Farbe der Lösung durch Grün in Blau und schliesslich Alizarinviolett übergeht. Diese Farbfolge, welche auch zur Erkennung der Substanz dienen kann, beobachtet man am besten beim Schütteln verdünnter Lösungen im Reagensglas an den der Luft am meisten ausgesetzten Glaswandungen über einer weissen Papierunterlage. Die Ab-

sorption des Luftsauerstoffs lässt sich leicht in der Weise sichtbar machen, dass man eine etwas grössere Menge, etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ g Substanz, mit etwas Alkalilauge in einem Reagensglas bei fest aufgesetztem Daumen schüttelt, welcher dabei durch die im Reagensglas entstehende Luftverdünnung lebhaft angesaugt wird.

Anthrarobin ist in Benzol und Chloroform schwer löslich, seine Löslichkeit in Eisessig und namentlich in Alkohol ist aber viel grösser als die des Chrysarobins. 5 Theile 90—95 pCt. Alkohols genügen, es auch in der Kälte gelöst zu behalten. Das technische Product löst sich mit braungelber Farbe. Am besten löst man in kochendem Alkohol, wobei die Lösung fast momentan vor sich geht; langes Kochen ist aber wegen der Zersetzlichkeit der Substanz durchaus zu vermeiden. Kalte alkoholische Lösungen oxydiren sich zwar an der Luft etwas, doch hielt sich eine derartige Lösung in wohl verkorkter Flasche wochenlang ziemlich unverändert. Mit Glycerin lässt sich die alkoholische Lösung verdünnen, ohne dass die Substanz, die auch in Glycerin löslich ist, ausfällt.

Das technische Product enthält eine Spur zinkoxydhaltiger Asche, die aber nur etwa $\frac{1}{3}$ pCt. betrug, also für die Verwendung nicht weiter ins Gewicht fällt.

Die therapeutischen Versuche mit Anthrarobin hat Hr. Dr. G. Behrend, Privatdozent an der hiesigen Universität, in seiner Poliklinik für Dermatologie vorzunehmen die Güte gehabt. Derselbe theilt mir gütigst mit, dass er bisher 14 Fälle und zwar:

- 9 Fälle von Herpes tonsurans,
- 1 Fall von Pityriasis versicolor,
- 1 Fall von Eczema marginatum,
- 3 Fälle von Psoriasis

behandelt habe, die sämmtlich geheilt wurden, während andere Patienten noch in Behandlung seien. An der geringeren Zahl behandelter Fälle der 3 letzteren Krankheiten trägt z. Th. Mangel an klinischem Material vornehmlich aber der Umstand Schuld, dass zuerst das Medikament nicht in ausreichendem Maasse zur Verfügung stand; doch ist dieser Uebelstand jetzt gehoben.

Ferner theilt mir Hr. Dr. Behrend noch Folgendes mit:

»Mit Anthrarobin lassen sich dieselben Krankheiten heilen, welche durch Chrysarobin geheilt werden. Die Wirkung des Anthrarobins steht der des Chrysarobins etwas nach, ist aber intensiver als die der Pyrogallussäure.

Vor dem Chrysarobin hat das Anthrarobin den Vorzug, dass es keine Hautentzündung erzeugt, dass man es daher auch auf dem Kopfe und im Gesicht anwenden kann. Die Haut färbt es schwach braun. Ein weiterer Vorzug besteht darin, dass die Flecke, welche das An-

thrarobin auf der Wäsche erzeugt, durch Seife und Soda entfernt werden können, während dies für die durch Chrysarobin entstehenden Flecke nicht der Fall ist.«

Die Einzelheiten seiner therapeutischen Versuche wird Hr. Dr. Behrend an einem andern Orte mittheilen.

Da sonach für das Anthrarobin, das Reductionsproduct des Alizarins, eine therapeutische Wirksamkeit nachgewiesen ist, welche nach Jarisch das Alizarin, selbst nicht besitzt, so wird der Grund für diese Wirkung des Anthrarobins doch höchst wahrscheinlich in dessen reducirenden Eigenschaften zu suchen sein. Und da sich die Anthrarobine unter sich und mit dem Chrysarobin therapeutisch ganz gleich verhalten, so wird auch die therapeutische Wirkung des Chrysarobins, meiner ersten Annahme entsprechend, auf den gleichen Grund der Absorptionsfähigkeit für Sauerstoff zurückzuführen sein.

Gewinnt man hierdurch einen Einblick in die bisher unbekannte Wirksamkeit dieser Heilmittel, so eröffnet sich gleichzeitig die Aussicht auf eine sehr ausgedehnte Reihe analoger Heilmittel. Kennen wir doch zu einer Unzahl von Farbstoffen, wenn auch nicht immer chemisch genügend, derartig sauerstoffgerige Leukoderivate. Derartige Verbindungen finden sich auch vielfach, beispielsweise das Indigo Weiss der Indigofera Arten, in der lebenden Pflanze, und es wäre nicht unmöglich, dass manche früheren Heilwirkungen mit Kräutersäften darauf zurückzuführen wären. Demnach darf man hoffen, dass, wenn sich das Princip von der therapeutischen Wirksamkeit dieser Stoffe in weiteren Versuchen, zu denen diese Zeilen anregen sollen, weiter bewährt, es dann der Chemie, bei der Möglichkeit zahlreicher Varianten, gelingen wird, unter Beibehaltung der Vorzüge dieser Heilmittel ihre etwaigen Mängel zu verändern oder zu beseitigen.

Schliesslich kann ich es nicht unterlassen, Hrn. Dr. G. Behrend für die gefällige Uebernahme des therapeutischen Theils der Untersuchung meinen besten Dank zu sagen.

Nachschrift: In jüngster Zeit hat auch Herr Professor Dr. Köbner einige Erfahrungen über das Verhalten des Anthrarobins bei Psoriasis, Pityriasis versicolor, papulösem Syphilis u. A. gesammelt, welche, wenigstens bezüglich der Wirksamkeit des Anthrarobins im Allgemeinen, zu einem dem obigen ähnlichen Resultat führen.

Organisches Laboratorium der Technischen Hochschule zu Berlin.