

Synthetische Farbstoffe und ihre Bedeutung in der medizinisch-biologischen Forschung.

Von Dr. GERHARD HECHT, Wuppertal.

(Eingeg. 11. Dezember 1934.)

Vorgetragen auf der Wintertagung des V. d. Ch., Bezirksverein Rheinland, in Köln am 25. November 1934.

Dem Außenstehenden ist es immer etwas schwer verständlich, wie es kommt, daß die pharmazeutische Industrie sich auf dem Boden und im Schoße der Teerfarbenindustrie zur höchsten Blüte entwickelt hat. Die Farbenchemie ist, wenn vielleicht auch nicht allein auf deutschem Boden geboren, so doch fast ausschließlich in der Hand deutscher Chemiker zu dem geworden, was sie heute ist. Die deutsche Farbenindustrie erlebte die Zeit raschster Entwicklung in den 80er und 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts. Gerade in dieser Zeit begannen die bedeutendsten der deutschen Teerfarbenfabriken, die heute in der I. G. zusammengeschlossen sind, sich mit der Herstellung pharmazeutischer Produkte zu beschäftigen. Und eine weitere interessante Erscheinung ist es gewesen, daß immer dann, wenn eben ein neues Farbstoffgebiet chemisch erschlossen war, sich Mediziner und Biologen der verschiedensten Arbeitsrichtung dieser Farbstoffe bemächtigten und sie zu Werkzeugen ihrer experimentellen Methoden gemacht haben. Was wollten und konnten sie mit solchen neuen Werkzeugen anfangen?

Wenn man nun die vielfachen Fäden zwischen Farbenchemie und den medizinisch-biologischen Wissenschaften aufzeigen will, so muß daran erinnert werden, daß die Farbenchemie den mächtigsten Impuls dargestellt hat, den die synthetische Chemie bisher überhaupt erfahren hat. Die Möglichkeit, die beschränkte Auswahl der meist kostspieligen und doch keineswegs immer echten Naturfarbstoffe durch eine unbeschränkte Auswahl verschiedenster Nuancen zu ergänzen und schließlich durch Stoffe von immer besserer Echtheits- und farbenchemischen Eigenschaften ganz zu verdrängen, hat zu einem ungeheuren Anwachsen der Nachfrage nach Farbstoffen überhaupt geführt. Das gab dem Chemiker mächtigen Anreiz zu immer neuen Synthesen, und der davon ausgehende wissenschaftliche Impuls war so groß, daß er nicht auf die Farbenchemie und Chemie überhaupt beschränkt blieb, sondern sich noch in einer Reihe anderer Wissenschaften auswirkte. Auch der ästhetische Reiz, der in der Beschäftigung mit der Farbe an sich liegt, hat das Seine mit dazu getan, manchen Forscher für dieses Gebiet zu interessieren.

Das vornehmste Ziel, das Chemiker und Mediziner zusammenführte zu gemeinsamer Arbeit, war die Herausarbeitung neuer Arzneimittel, und die Arbeit an diesem Ziel konnte aus den neuen Erfahrungen der Farbenchemie den allergrößten Nutzen ziehen. Der einfachste Gedanke ist natürlich der gewesen, die synthetischen Farbstoffe selbst auf ihre Brauchbarkeit als Heilmittel zu prüfen, und dies hat auch in manchen Fällen zu wichtigen neuen Medikamenten geführt. Die zweite Möglichkeit bestand darin, die Vorprodukte und Zwischenprodukte der Farbstoffe und die synthetischen Methoden der Farbenchemie überhaupt in die pharmazeutische Chemie zu übertragen und in der Arzneimittelsynthese zu verwerten. Die praktischen Erfolge dieser Übertragung sind so groß gewesen, daß die eingangs genannte, zunächst eigenartige Erscheinung der Entwicklung der pharmazeutischen Industrie aus der Farben heraus zur Selbstverständlichkeit wird.

Es ist nun interessant zu verfolgen, wie die gerade im Vordergrund des Interesses stehenden farben-chemischen

Probleme sich in der jeweiligen pharmazeutischen Arbeitsrichtung widerspiegeln. Die ersten synthetischen Farbstoffe waren **Triphenylmethanfarbstoffe**, und sie waren auch die ersten, mit denen sich Mediziner beschäftigten. Man fand schon früh eine ausgeprägte antibakterielle Wirksamkeit, z. B. beim Malachitgrün, Brillantgrün und beim Methylviolett, das unter dem Namen Pyoktaninum coeruleum vorübergehend als Desinfektionsmittel in die ärztliche Praxis Eingang fand. In der Humanmedizin konnten sich diese Mittel wegen der störenden hohen Farbintensität nicht halten, dagegen spielen sie in der Tierheilkunde auch heute noch eine Rolle. Von dem Triphenylmethanfarbstoff Fuchsin leiten sich zwei Heilmittel der Chemotherapie her, also der chemischen Bekämpfung derjenigen Seuchen, die durch kleinste Lebewesen hervorgerufen werden. Einerseits gelang es, im Dichlorfuchsin oder Tryparosan eines der ersten Mittel aufzufinden, das gegen die Erreger der Schlafkrankheit, die Trypanosomen, wirksam ist. Ferner benutzte man bei dem alten Verfahren der Fuchsin-synthese als Oxydationsmittel Arsensäure und erhielt als Abfallprodukt eine organische Arsenverbindung, die man als Arsensäureanilid ansprach. Diese Verbindung erwies sich ebenfalls als chemotherapeutisch wirksam und stellte unter dem Namen Atoxyl jahrelang das wichtigste Mittel zur Bekämpfung der Schlafkrankheit dar, wenn es auch ein zweischneidiges Schwert war. Als nun seine wahre Konstitution von *Ehrlich* als p-Aminophenylarsinsäure aufgeklärt wurde, konnte diese Verbindung der Ausgangspunkt für neue Synthesen chemotherapeutisch wirksamer Arsenverbindungen werden, die ihre Krönung im Salvarsan und Spirocid fanden, jenen wichtigen Waffen im Kampfe gegen die Syphilis und die Tropenkrankheiten Framboesie und Recurrensfieber. Interessanterweise steht nun das Salvarsan in seiner chemischen Konstitution als Arsenverbindung einer anderen Gruppe von synthetischen Farbstoffen nahe, nämlich den Azofarbstoffen.

Zu den **Azofarbstoffen** gehören ja die wichtigen substantiven Baumwollfarbstoffe der Benzidinreihe, die einen wesentlichen Anteil an dem Aufschwung der Farbenindustrie im Ausgang des vorigen Jahrhunderts gehabt haben. Sie übten nun ebenfalls ihren chemischen Einfluß auf die pharmazeutische Industrie aus. Zunächst sind unter ihnen wieder Vertreter mit chemotherapeutischer Wirkung vorhanden, Trypanrot, Trypanblau und Afridolviolett sind ebenfalls bei Schlafkrankheit wirksam. Aber die Heilmittelsynthese ist über diese Farbstoffe hinausgegangen. Anscheinend ist nämlich die Azogruppe, die für die Färbung maßgebend ist, für die Heilwirkung hier nicht von Bedeutung, sondern konnte durch die nicht farbbedingende Harnstoffgruppe ersetzt werden, ohne daß die heilenden Eigenschaften verloren gingen. So konnten die Farbenchemiker *Dressel* und *Kothe* im Anschluß an ihre Arbeiten auf dem Azofarbstoffgebiet das „Bayer 205“ synthetisieren, das sich physikalisch-chemisch ganz wie ein hochkolloidaler reiner Azofarbstoff verhielt, ohne gefärbt zu sein. Das Bayer 205 oder Germanin hat sich dann bekanntlich bei der Behandlung der Schlafkrankheit besonders im Frühstadium als voller Erfolg erwiesen. Aber seine wichtigste Eigenschaft hat sich erst in der jüngsten Zeit durchgesetzt, sie besteht

in der prophylaktischen Wirkung. Ein Gesunder, der mit einer relativ kleinen Dosis des Mittels behandelt ist, bleibt auf Monate gegen die Infektion mit jener furchtbaren Krankheit geschützt.

Eine weitere medizinisch bedeutsame Eigenschaft der sauren Azofarbstoffe ist ihre Wirksamkeit auf den Gerinnungsvorgang des Blutes, die auch dem Germanin zukommt. In der ersten Zeit nach der Injektion eines solchen Farbstoffes tritt eine Gerinnungshemmung auf, die man sich zur Bekämpfung der Thrombosen zunutze zu machen versucht hat. Dann folgt eine mehr oder weniger ausgesprochene Gerinnungsbeschleunigung, die beim Kongorot besonders ausgeprägt ist, so daß man diesen Farbstoff mit Erfolg zur Behandlung von Blutungen aller Art benutzt.

Bei der Synthese des Dianisidins als Vorprodukt für solche Farbstoffe fielen in den 80er Jahren große Mengen zunächst nicht verwertbaren p-Nitrophenols ab. Versuche, sie zu anderen Zwecken zu verwerten, führten zur Darstellung des Phenacetins, das sich dann als hervorragendes Fiebermittel erwies.

Basische Azofarbstoffe sind vielfach wie die basischen Triphenylmethanfarbstoffe antibakteriell wirksam, insbesondere das Chrysoidin. Diese Eigenschaft wurde ebenfalls von der pharmazeutischen Chemie weiterentwickelt. So konnte man im Pyridium und Neotropin basische Pyridin-Azofarbstoffe darstellen, die durch die Nieren ausgeschieden werden und so Bakterien, die sich in den Harnwegen angesiedelt haben, in ihrer Weiterentwicklung hemmen. Und in jüngster Zeit brachte die Synthese im Prontosil einen Azofarbstoff, der auf Grund besonderer Substitution spezifisch gegen septische Erkrankungen wirksam ist, die durch Streptokokken hervorgerufen werden.

Wieder eine andere therapeutisch wichtige Eigenschaft wurde bei fettlöslichen Azofarben, besonders beim Aminoazotoluol oder Scharlachrot aufgefunden. Sie besteht darin, daß diese Stoffe das Wachstum des Hautepithels stark anregen, was sie als Bestandteile für Wundsalben wertvoll macht.

Der Thiazinfarbstoff Methylenblau ist von *Ehrlich* in die medizinische Forschung eingeführt worden, da dieser Farbstoff besonders gut die Erreger der Malaria in den Blutkörperchen anfärbt. Daraufhin wurden Versuche zur Malariabehandlung mit Methylenblau durchgeführt, die tatsächlich einen deutlichen, aber nicht voll ausreichenden Erfolg zeitigten. Das Methylenblau haben dann *Schulmann*, *Schönhöfer*, *Wingler* in Elberfeld zum Ausgangspunkt ihrer synthetischen Arbeiten über Malaria Mittel gemacht. Sie fanden, daß die Einführung basischer Seitenketten zu einer Wirkungssteigerung führt und kamen bei der Übertragung dieses Prinzips auf das 6-Methoxy-8-amino-chinolin, zum Plasmochin.

Ein weiteres Farbstoffgebiet, das eine besonders große Zahl chemotherapeutisch wichtiger Verbindungen geliefert hat, sind die **Acridinfarbstoffe**. Schon *Tappeiner* hat im Phosphin eine Substanz aufgefunden, die eine besonders stark abtötende Wirkung auf Paramaecien zeigte. Der erste große Erfolg auf diesem Gebiet war das Trypaflavin, das, wie der Name besagt, ursprünglich wieder einmal als Mittel gegen Schlafkrankheit gedacht war. Sein Hauptwert liegt aber in seiner Wirksamkeit gegen bakterielle Infektionen, wie dies in den englischen Kriegslazaretten von *Browning* erkannt worden ist, der das von *Benda* hergestellte Mittel vor dem Kriege in Frankfurt kennengelernt hatte. Dieser Erfolg hat zu manchen Synthesen ähnlicher Körper Veranlassung gegeben, von denen nur das Rivanol genannt sei. Das Rivanol ist nun umgekehrt wie das Trypaflavin zunächst als antibakterielles Mittel eingeführt worden und hat als solches auch seinen Platz ausgefüllt. Später wurde dann aber gezeigt, daß es auch gegen eine Protozoeninfektion gut

wirksam ist, und zwar gegen die tropische Ruhr. Zu diesen beiden Hauptvertretern der medizinisch wichtigen Acridinverbindungen ist dann vor einigen Jahren das von *Mietzsch* und *Mauß* dargestellte Atebrin hinzugekommen¹⁾. Die beim Plasmochin erwähnten Erfahrungen wurden hier auf das Acridin übertragen, und dadurch entstand ein Malaria-Mittel, das der Art nach wie Chinin, aber bei völliger Harmlosigkeit bedeutend stärker wirksam ist.

Schließlich sei noch als Kuriosum das **Anthrachinon-gebiet** erwähnt. Eines der wenigen Anthrachinonderivate, das färbechemisch wertlos war, aber früher als Nebenprodukt in größeren Mengen abfiel, ist das 1,8-Dioxyanthrachinon, und gerade diese Verbindung erwies sich als ein sehr brauchbares Abführmittel. Es steht ja auch chemisch dem wirksamen Prinzip der Rhabarberwurzel und anderer abführend wirkender Drogen nahe.

Ebenfalls ein Abführmittel ist der Indicatorfarbstoff Phenolphthalein.

Wenn wir uns hier mit diesen Beispielen zu den Beziehungen zwischen synthetischen Farbstoffen und Medikamenten begnügen müssen, so ist damit keineswegs gesagt, daß sie damit erschöpft sind. Und vor allem ist zu erwarten, daß die Befruchtung der Arzneimittelsynthese von der Farbenchemie her auch in Zukunft noch zu neuen Erfolgen führen wird.

Abgesehen von den therapeutisch wirksamen haben nun auch sonstige Farbstoffe ausgiebige Anwendung in der Medizin gefunden. Zu erwähnen ist zunächst das große Gebiet der **mikroskopischen Farbstoffe**. Die Erkennung der feineren Struktur biologischer Objekte im Mikroskop ist in ungefärbtem Zustande nur selten möglich, da sich die einzelnen Bestandteile der Zellen und Gewebe bestenfalls durch eine geringe Differenz im Lichtbrechungsvermögen unterscheiden. Dagegen sind meist starke Unterschiede in der Anfärbbarkeit mit verschiedenen Farbstoffen vorhanden, und daher ist der gefärbte mikroskopische Schnitt das eigentliche Objekt der morphologischen Untersuchung. Man hat auf diesem Gebiet eigentümlicherweise recht lange alte Färbemethoden mit Naturfarbstoffen angewandt, wohl deshalb, weil man sich scheute, die in mühsamer Arbeit von den Klassikern der Anatomie entwickelten Methoden aufzugeben. Diese Färbungen sind aber wenig beständig. In letzter Zeit wendet man sich deshalb mehr und mehr der Verwendung echter synthetischer Farbstoffe zu. Dagegen haben zur mikroskopischen Untersuchung von Bakterien und zu ihrer Erkennung in Geweben und Abscheidungen des Körpers von Anfang an die synthetischen Farbstoffe eine wichtige Rolle gespielt. Ohne sie wäre die moderne Entwicklung der Bakteriologie und der Seuchenbekämpfung gar nicht möglich gewesen. Es sei nur an die Wichtigkeit des Nachweises von Tuberkelbazillen im Sputum durch Färbung mit phenolischer Fuchsinlösung erinnert, oder an den schon erwähnten Nachweis der Malariaparasiten im Blut mittels eines Azur-Methylenblau-Eosin-Gemisches.

Aber nicht nur bei der Diagnose von Infektionskrankheiten ist die Verwendung von Farbstoffen wichtig, sondern auch zu anderen diagnostischen Zwecken. So ist es z. B. möglich, die **Funktionstüchtigkeit** der Nieren in der Weise zu untersuchen, daß man einen Farbstoff in das Blut spritzt und seine Ausscheidung im Harn verfolgt. Man kann dabei auch die Arbeitsweise der beiden Nieren getrennt untersuchen, indem man ein optisches Instrument in die Blase einführt und nun das Eintreten gefärbten Harnes durch die beiden Harnleiteröffnungen in die Blase direkt beobachtet.

¹⁾ Gegen Malaria wirksame Acridinverbindungen, diese Ztschr. 47, 633 [1934].

Auch Funktionsprüfungen der Leber lassen sich mit Hilfe von Farbstoffen anstellen. Man hat nämlich Farbstoffe aufgefunden, die ausschließlich von der Leber in die Galle ausgeschieden werden, so z. B. das Tetrachlorphenolphthalein. Ein solcher Farbstoff wird folglich nach Einverleibung in das Blut aus diesem rasch verschwinden, wenn die Leber intakt ist, langsam, wenn sie erkrankt ist.

Bei diesen Prüfungen der Nieren- und Leberfunktion werden also Farbstoffe benutzt, die von diesen Organen normalerweise rasch ausgeschieden werden. Nun gibt es aber auch Farbstoffe, die schon beim Gesunden gar nicht oder nur äußerst langsam aus dem Blut wieder entfernt werden. Spritzt man einen solchen Farbstoff in das Blut, wartet eine Zeitlang, bis völlige Durchmischung mit dem Blut eingetreten ist, und stellt in einer dann entnommenen Blutprobe die Farbstoffkonzentration colorimetrisch fest, so kann man aus der injizierten Farbstoffmenge und der resultierenden Farbkonzentration im Blut das Blutvolumen des betreffenden Patienten berechnen. Veränderungen des Blutvolumens spielen bei manchen Kreislaufkrankheiten eine wichtige Rolle, daher ist auch dieses Verfahren eine diagnostisch wichtige Methode. Die dazu benutzten Farbstoffe sind durchweg hochkolloidale saure Azofarbstoffe.

Unter diesen hat das Kongorot noch eine besondere Eigenschaft. Im Laufe lang dauernder schwerer Krankheiten entwickelt sich bisweilen eine starke Degeneration innerer Organe, das Amyloid, das bisher nur der Pathologe bei der Sektion feststellen konnte. Dieses Amyloid hat nun die Eigenschaft, Kongorot aus dem Blute aufzunehmen. Man kann daher mittels einer Kongorotinjektion das Auftreten dieser gefährdeten Komplikation bei schweren Erkrankungen feststellen.

Auch die **Fluoreszenz** mancher Farbstoffe wird in der Medizin ausgenutzt. So steht der Augenarzt oft vor der Notwendigkeit, feine Zerstörungen in der Oberfläche der Hornhaut zu erkennen, die mit bloßem Auge nicht zu sehen sind. Wenn er nun etwas Fluoresceinlösung in das Auge bringt, dann wird diese von der gesunden Hornhaut nicht angenommen, stark dagegen von den feinsten Defekten, die so durch Fluoreszenz sichtbar gemacht werden.

Zum Schluß möchte ich noch auf die große Rolle der Farbstoffe in der physiologischen Erforschung der Vorgänge im lebenden Körper hinweisen. Ihre Anwendung auf diesem Gebiet ergibt sich aus folgenden Erwägungen: Wir wissen, daß der Organismus über sehr fein abgestimmte Mittel verfügt, um die verschiedensten chemischen Stoffe, die im Stoffwechsel auftreten, genau dahin zu dirigieren, wo er sie braucht, wo er sie umformt oder ausscheidet. Die Gesamtheit dieser Fähigkeiten bezeichnet man als **Verteilungsvorgänge**²⁾. Auch die Medikamente werden von ihnen

²⁾ Vgl. G. Hecht, Gesetzmäßigkeiten in der Verteilung von Arzneimitteln und anderen Stoffen im Organismus, diese Ztschr. 48, 14 [1935].

erfaßt, und das Studium der Verteilungsvorgänge mit Hilfe von Farbstoffen, das man als **Vitalfärbung** bezeichnet, hat eine sehr große Bedeutung erhalten. Vitalfärbung deswegen, weil hier eine Färbung der Organe während des Lebens und unter dem Einfluß der Lebensvorgänge vorgenommen wird. —

Eines der wichtigsten Ergebnisse der **Vitalfärbung** war die Entdeckung eines Organes, des sogenannten Reticuloendothels, dessen einzelne Zellen im ganzen Körper verstreut vorkommen und kolloide Säurefarbstoffe aus dem Blut aufnehmen und in Form von Körnchen abzulagern vermögen.

Eine große Bedeutung kommt der Vitalfärbung ferner bei der Untersuchung der Frage zu, welche Kräfte den Zellinhalt von der Zellumgebung abtrennen. Man versucht festzustellen, welche Farbstoffe in die Zelle eindringen und welche nicht, und aus den Unterschieden im physikochemischen Verhalten dieser Farbstoffe Rückschlüsse auf die Zellstruktur zu ziehen.

Über die allgemeinen Eigenschaften der Zellen hinaus versucht man auch die spezifischen Leistungen einzelner Organe mit Hilfe der Vitalfärbung zu erforschen³⁾. Z. B. kann ein Säurefarbstoff dann von der Niere ausgeschieden werden, wenn er so fein kolloidal ist, daß er durch Cellophanmembranen hindurchdiffundiert; der Leber dagegen ist der Dispersitätsgrad des Farbstoffes gleichgültig. Hier entscheidet die Zahl der Sulfogruppen des Farbstoffmoleküls, Farbstoffe mit bis zu 3 Sulfogruppen werden in die Galle ausgeschieden, solche mit 4 und mehr Sulfogruppen dagegen niemals. Aus diesen Ergebnissen lassen sich sehr interessante Konsequenzen für unsere Vorstellung über die Arbeitsweise der Organe ziehen.

Die Indicatorfarbstoffe sind natürlich wichtige Hilfsmittel zur Feststellung der aktuellen Reaktion, die in den Geweben des Körpers herrscht.

Endlich sind Farbstoffe, die oxydoreduktiv labil sind, seit *Ehrlich* wichtige Hilfsmittel bei der Untersuchung der biologischen Oxydationsvorgänge. So kann man beispielsweise einem Organ an Stelle von Sauerstoff Methylenblau anbieten: die Oxydationsprozesse verlaufen dann relativ ungestört weiter unter Reduktion des Methylenblaus zur Leukobase, und man hat in der Farbintensität ein bequemes Hilfsmittel zur Messung der Oxydation.

Wenn man dieses Gebiet überblickt, so erkennt man, welch großen Gewinn die medizinische Forschung von der Anwendung der synthetischen Farbstoffe gehabt hat und sicher auch weiter haben wird, und wie unerläßlich wichtig es für jedes Spezialgebiet der Naturforschung ist, die Entwicklung der Nachbarwissenschaft nicht außer acht zu lassen. Nur in lebendigem Kontakt der Forscher auf den verschiedensten Gebieten kann die Naturwissenschaft Fortschritte erzielen. [A. 8.]

Analytisch-technische Untersuchungen

Über die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von Seifen.

Von Prof. Dr. E. SAUER und Dr. W. BURCK.

(Eingeg. 6. Dezember 1934.)

Laboratorium für anorganische Chemie und anorganisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart.

Für den Gebrauchswert von Seifen ist auch deren Lösungsgeschwindigkeit von Bedeutung, die in Zusammenhang mit der Löslichkeit steht. Eine Beeinflussung dieser Größe bei Herstellung der Seifen ist nur dann möglich, wenn ein zuverlässiges Verfahren zu deren Ermittlung zur Verfügung steht.

Bei Auflösung eines Körpers umgibt sich dieser mit einer dünnen Schicht seiner gesättigten Lösung, aus welcher

der gelöste Stoff in die Flüssigkeit diffundiert. Nach *Noyes* und *Whitney*¹⁾ gilt die Beziehung, daß die Lösungsgeschwindigkeit in jedem Augenblick dem Konzentrationsgefälle bis zum Sättigungsgrad proportional ist, wie in nachstehender Gleichung zum Ausdruck kommt:

$$\frac{dx}{dt} = k \cdot O \cdot (a - x)$$

¹⁾ *Noyes* u. *Whitney*, Z. physik. Chem. 23, 689 [1897].