

Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung.

Von

PROF. DR. G. JOACHIMOGLU-BERLIN.

(Eingeg. 22./12. 1922.)

Die Pharmakologie ist eine verhältnismäßig junge Wissenschaft. Ihre Aufgabe besteht darin, die Veränderungen zu studieren, welche durch die Einwirkung chemischer Stoffe auf Lebewesen hervorgerufen werden. Es geht daraus hervor, daß wir zum Studium pharmakologischer Wirkung das chemische Verhalten der Pharmaka und die normalen Verrichtungen der Lebewesen kennen müssen, mit anderen Worten Chemie und Physiologie. Erst nachdem diese Wissenschaften eine gewisse Höhe erreicht hatten, konnte sich die Pharmakologie als selbständige Wissenschaft entwickeln. Sie begnügte sich zuerst damit, unter Anwendung der exakten Methoden der Physiologie und Chemie Tatsachenmaterial zu sammeln. Bald machte sich jedoch das Bedürfnis geltend, die gefundenen Tatsachen zu Theorien zusammenzufassen und die Wirkung der Pharmaka in Beziehung zu bringen mit ihren chemischen oder physikalischen Eigenschaften. Unter diesen Problemen spielte die Abhängigkeit der pharmakologischen Wirkung von der chemischen Konstitution eine große, wenn nicht die größte Rolle, und es gab eine Zeit, wo die meisten Pharmakologen glaubten, daß hier bestimmte Beziehungen vorhanden sind, und daß es einmal möglich sein würde, die synthetische Herstellung eines Präparats mit den gewünschten, im voraus berechneten pharmakologischen Wirkungen bei einem Chemiker anzuregen. Diese Erwartungen sind nicht in Erfüllung gegangen. Einige Autoren stellten Theorien auf, die ganz unhaltbar sind und heute nur ein historisches Interesse beanspruchen können. Es sei die Theorie von Curci¹⁾ erwähnt, wonach die Wirkung eines organischen Moleküls aus den Wirkungen der einzelnen Elemente resultiert, und zwar soll der Kohlenstoff eine lähmende, der Wasserstoff eine erregende und der Sauerstoff eine indifferente Wirkung haben. Die Kohlenwasserstoffe der fetten und aromatischen Reihe sind lähmende Gruppen, weil der Kohlenstoff den Wasserstoff, welcher antagonistisch wirkt, in der Wirkung überwindet. Es ist daher die lähmende Wirkung um so größer, je mehr Kohlenstoff und je weniger Wasserstoff vorhanden, und umgekehrt um so kleiner, je weniger Kohlenstoff und je mehr Wasserstoff im Molekül enthalten ist. In den Wasserstoff und Stickstoff enthaltenen Gruppen überwiegt die erregende Wirkung des Wasserstoffes die schwach lähmende Wirkung des Stickstoffes. In den Hydroxylgruppen hat der Wasserstoff eine beträchtlich erregende Wirkung, weil der Sauerstoff indifferent ist: Es folgt nun daraus, daß die hydroxylierten Kohlenwasserstoffe eine doppelte Wirkung haben müssen. Einerseits eine erregende durch das Hydroxyl, andererseits eine lähmende durch den Kohlenwasserstoff. Mit solchen Theorien werden wir uns hier nicht beschäftigen.

Wenn man bedenkt, daß uns nicht einmal möglich ist, die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physikalischen Eigenschaften klar zu legen, so wird man die Schwierigkeiten der vorliegenden Frage ermessen können. Weiter kommt folgendes in Betracht. Die Wirkung eines Körpers ist als eine Reaktion zwischen diesem und dem lebenden Protoplasma anzusehen. Bei der Aufstellung einer Konstitutionsformel werden alle Eigenschaften der betreffenden Verbindungen berücksichtigt, nicht aber ihre pharmakologischen Wirkungen. Aus diesem Grunde ist es gewagt, aus dieser Formel eine Erklärung für ihre Wirkungen abzuleiten. Man muß auch die Begriffe starke oder schwache pharmakologische Wirkung etwas präziser zu definieren suchen. Wenn wir sagen, die Substanz A wirkt stärker als die Substanz B, so ist damit wenig ausgesagt, wenn wir nicht gleichzeitig angeben, welche Wirkung wir dabei im Auge haben. Die Substanz A kann eine Wirkung zeigen auf das Herz, auf das Zentralnervensystem, auf Muskeln usw. Es kann sein, daß sie eine starke Wirkung zeigt auf das Herz, aber schwach wirkt auf das Zentralnervensystem oder umgekehrt. Ein Beispiel dieser Art werden wir weiter unten näher kennen lernen.

Bei dieser Sachlage darf man die Bedeutung der verschiedenen aufgestellten Theorien und Betrachtungen nicht überschätzen. Nur innerhalb enger Grenzen und in vereinzelten Fällen ist es uns bis jetzt gelungen, einige Regeln über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung aufzustellen.

In den folgenden Ausführungen sollen einige Pharmaka von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet werden.

Bei den organischen und anorganischen Arsenverbindungen beobachten wir eine höhere Giftigkeit der Verbindungen des dreiwertigen Arsens. Vergleicht man z. B. die Wirksamkeit der Natriumsalze der arsenigen Säure und Arsensäure nach intravenöser Injektion bei Kaninchen, so findet man, daß die Giftigkeit der arsenigen Säure sich zu der Giftigkeit der Arsensäure verhält wie 10 : 6; das heißt 6 g Arsen der dreiwertigen Form entsprechen in bezug auf die Giftigkeit 10 g der fünfwertigen Form. Untersucht man diese Salze an isolierten Organen von Kaltblütern, so findet man, daß die arsenige Säure etwa 300 mal giftiger ist als die Arsensäure. An isolierten Organen von Warmblütern (Kaninchen, Dünndarm) sind die Unterschiede zwischen arseniger Säure und Arsensäure nicht so groß. Das hängt offenbar damit zusammen, daß das Gewebe des Warmblüters die Arsensäure reduziert, während bei Kaltblütern das Reduktionsvermögen sehr gering ist²⁾. Ähnliche Unterschiede findet man beim Vergleich der Salze der tellurigen und Tellursäure, selenigen und Selsensäure. Auch hier sind die Verbindungen des vierwertigen Selen und Tellurs wirksamer als die Verbindungen des sechswertigen Selen oder Tellurs. Diese Tatsache kann sowohl in Versuchen mit Bakterien als auch bei dem Studium der Wirkung auf das isolierte Froschherz beobachtet werden. Die Blutdrucksenkung, die nach intravenöser Injektion von Natriumtellurit und -selenit auftritt, ist bei einem gleichen Tellurgehalt oder Selengehalt stärker als bei Injektion von Natriumtellurat und -selenat³⁾. Wir können also den Satz aufstellen, daß bei den Verbindungen des Arsens, Tellurs, Selen und vielleicht auch noch einiger anderer Elemente die Verbindungen mit der hohen Valenz schwächer wirken als die Verbindungen mit der niedrigen Valenz.

Von vornherein ist anzunehmen, daß die optischen Isomeren bei organischen Verbindungen gleiche pharmakologische Wirkungen aufweisen. Das genaue Studium dieser Frage hat jedoch gezeigt, daß sich hier kaum allgemeine Regeln aufstellen lassen. Das verschiedene Verhalten der vier Weinsäuren gegenüber Mikroorganismen ist bereits von Pasteur gefunden worden. Charbrié⁴⁾ hat bei intraperitonealer Injektion wässriger Lösungen der vier Weinsäuren an Meerschweinchen gefunden, daß ihre Giftigkeit in der Reihenfolge l-Weinsäure, d-Weinsäure, Traubensäure, Mesoweinsäure abnimmt. Die erste ist fünfmal giftiger als die letzte und zweimal giftiger als die zweite, während der Unterschied zwischen Traubensäure und Mesoweinsäure gering ist. Chio⁵⁾ hat später die verschiedene Giftigkeit der vier Weinsäuren auf ihr verschiedenes Vermögen, den Geweben Kalk zu entziehen, zurückgeführt.

Bezüglich der Weinsäuren erinnere ich noch an die interessanten Befunde von Brion⁶⁾, der gefunden hat, daß l-Weinsäure und Mesoweinsäure im Körper viel leichter verbrennen als die d-Weinsäure. Am wenigsten wird die Traubensäure oxydiert.

Abderhalden und Müller⁷⁾ haben gezeigt, daß l-Suprarenin den Blutdruck viel stärker beeinflusst als d-Suprarenin, während das optisch inaktive Suprarenin eine Mittelstellung zwischen den beiden einnimmt. Auch bei einigen optisch aktiven Alkaloiden bestehen solche Unterschiede. So hat Cushny⁸⁾ nachgewiesen, daß l-Hyoscyamin an den parasympathischen Nervenendigungen stärker wirksam ist, als Atropin und noch stärker als Hyoscyamin, d. h. die racemische Verbindung (Atropin) nimmt eine Mittelstellung zwischen beiden optischen Antipoden ein.

Hyoscin ist nach Cushny⁹⁾ an den parasympathischen Nervenendigungen ebenfalls wirksamer, als die racemische Verbindung, während d-Hyoscin die genannten Nervenendigungen kaum beeinflusst.

Pictet und Rotschy¹⁰⁾ geben an, daß nach Versuchen von A. Mayor l- und d-Nikotin bei Meerschweinchen und Kaninchen verschiedene Giftigkeit zeigen. Für l-Nikotin, einerlei ob natürliches oder synthetisches, beträgt die Dosis letalis bei subkutaner Injektion wässriger Lösungen 1 mg pro 100 g Meerschweinchen. Für syn-

²⁾ Vgl. Joachimoglu, Bioch. Ztschr. 70, 144.

³⁾ Vgl. Joachimoglu, Bioch. Ztschr. 125, 5 [1921].

⁴⁾ C. R. de l'Académie des sciences, 116, 1410 [1893].

⁵⁾ Arch. international. de Pharmacodynamie, 22, 473 [1912].

⁶⁾ Ztschr. f. physiol. Chem., 25, 283 [1890].

⁷⁾ Ztschr. f. physiol. Chem., 58, 185 [1908/09].

⁸⁾ Journ. of Physiol., 30, 176 [1904].

⁹⁾ Ebenda, 32, 501 [1905].

¹⁰⁾ Ber. d. Dtsch. chem. Gesellschaft, 37, 1234.

¹⁾ Vgl. S. Fränkel, Die Arzneimittelsynthese. Berlin 1919, S. 26.

thetisches d-Nikotin 2 mg. Auch bei intravenöser Injektion an Kaninchen ist l-Nikotin giftiger als d-Nikotin.

Andererseits kennen wir auch optische Isomere, die pharmakologisch als gleichwertig anzusehen sind. So berichtet L a d e n b u r g ¹¹⁾, daß nach Versuchen von F a l c k synthetisches, inaktives Propylpiperdin sich pharmakologisch bei Kaninchen und Mäusen ebenso verhält wie natürliches Coniin, welches bekanntlich rechtsdrehend ist.

Ebenso verhalten sich der natürliche d-Campher (Japan-Campher), der l-Campher und der synthetische i-Campher. Eingehende Untersuchungen an Froschherzen, Bakterien usw. haben diese Frage, die während des Krieges praktisch sehr wichtig geworden war, da uns der Bezug von Japan-Campher unmöglich wurde, dahin beantworten lassen, daß hier das optische Verhalten gegenüber dem polarisierten Licht für die pharmakologische Wirkung ohne Bedeutung ist ¹²⁾.

Zu recht interessanten Ergebnissen kommt man beim Vergleich einiger Chlorderivate des Methans, Äthans und Äthylens. Diese Verbindungen wirken, soweit sie löslich sind, auf das Zentralnervensystem, und zwar erst auf das Großhirn, dann auf das Rückenmark und schließlich auf das verlängerte Mark. Es handelt sich dabei um eine reversible Lähmung dieser Organe, d. h. um eine Narkose. Sie besitzen aber auch noch andere Wirkungen. Bringen wir Blutkörperchen in Berührung mit wässrigen Lösungen dieser Stoffe, so tritt der Blutfarbstoff aus den Körperchen heraus. Wir bezeichnen diesen Vorgang als Hämolyse. Weiter wirken sie auf das Herz und auf Mikroorganismen, z. B. Hefezellen und Bakterien. Für wässrige Lösungen können für alle diese Körper die Grenzkonzentrationen, die gerade noch einen bestimmten Wirkungsgrad zeigen, festgestellt werden. Es zeigt sich nun, daß derjenige Körper, der am stärksten z. B. narkotisch wirkt, keineswegs auch in bezug auf die anderen Wirkungen das gleiche Verhalten zeigt. Ordnet man die hierher gehörigen Körper nach dem Grade ihrer Wirkung, so ergeben sich folgende Reihen:

Steht an	Hämolyse	Narkose	In bezug auf: die Wirkung auf das iso- lierte Frosch- herz	Die Hefe- gärung	Die Wirkung auf Bakterien
1. Stelle	Tetrachlor- methan CCl_4	Hexachlor- äthan CCl_3CCl_3	Pentachlor- äthan $\text{CCl}_3\text{CHCl}_2$	Tetrachlor- äthan $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$	Hexachlor- äthan CCl_3CCl_3
2. "	Tetrachlor- äthan $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$	Pentachlor- äthan $\text{CCl}_3\text{CHCl}_2$	Tetrachlor- äthan $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$	Chloroform CHCl_3	Tetrachlor- äthylen CCl_2CCl_2
3. "	Chloroform CHCl_3	Tetrachlor- äthan $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$	Tetrachlor- methan CCl_4	Äthyliden- chlorid CH_2Cl_2	Pentachlor- äthan $\text{CCl}_3\text{CHCl}_2$
4. "	Äthyliden- chlorid CH_2Cl_2	Trichlor- äthylen $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$	Trichlor- äthylen $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$	Äthylendi- chlorid $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Tetrachlor- methan CCl_4
5. "	Äthylendi- chlorid $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Äthyliden- chlorid CH_3CHCl_2	Äthyliden- chlorid CH_3CHCl_2	Dichlor- methan CH_2Cl_2	Trichlor- äthylen $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$
6. "	Dichlor- methan CH_2Cl_2	Tetrachlor- methan CCl_4	Dichlor- äthylen $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$	Dichlor- äthylen $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$	Äthyliden- chlorid CH_2Cl_2
7. "		Chloroform CHCl_3	Chloroform CHCl_3		Äthylendi- chlorid $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$
8. "		Äthylendi- chlorid $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	Äthylendi- chlorid $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$		Tetrachlor- äthan $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$
9. "		Dichlor- äthylen $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$	Dichlor- äthylen $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$		Äthylendi- chlorid $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$
10. "		Dichlor- methan CH_2Cl_2	Dichlor- methan CH_2Cl_2		Chloroform CHCl_3

¹¹⁾ Annal. de Chemie, 247, 1888.

¹²⁾ Joachimoglu, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 80, 259 [1917].

Es seien noch einige Beispiele aus anderen Kapiteln der Pharmakologie angeführt. M o r g e n r o t h hat gefunden, daß die Eigenschaft des Chinins, Trypanosomen abzutöten, durch Hydrierung gesteigert wird. Man darf aber auch hier aus diesem Beispiel keine allgemeine Regel aufstellen, denn bei der Hydrierung eines anderen Alkaloids, nämlich des Strychnins, zeigt sich, daß man zu einem schwächer wirkenden Körper gelangt.

Eigentümlich ist das Verhalten einer Reihe von Tetramethylammoniumbasen. Sie wirken curareartig. Injiziert man einem Frosch eine minimale Menge einer dieser Verbindungen, so kommt es zu einer allgemeinen Lähmung, und wenn man den Nerven der unteren Extremität freilegt und mit dem elektrischen Strom reizt, so kann man feststellen, daß die Leitung zwischen Nerven und Muskel unterbrochen ist, während bei einem Körper, der das Zentralnervensystem lähmt, die Erregbarkeit vollkommen erhalten ist. Diese Wirkung ist zum ersten Male für das amerikanische Pfeilgift Curare gleichzeitig von C l a u d e B e r n a r d in Frankreich und K ö l l i k e r in Deutschland festgestellt worden. Man spricht allgemein bei einer derartigen Wirkung von einer Curarewirkung. Das Chlorid des Trimethylamins, d. h. die tertiäre Base, zeigt keine Curarewirkung, während die Salze des Tetramethylammoniums und Tetraäthylammoniums diese Wirkung besitzen. Auch der wirksame Stoff des Curare, das Curarin, ist nach B o e h m eine quartäre Base. Die entsprechenden Verbindungen des Arsens, Antimons, Phosphors und Schwefels zeigen eine Curarewirkung. Wir hätten hier also eine experimentell gut gestützte Regel, wonach Verbindungen basischen Charakters mit einer bestimmten Konstitution unabhängig von dem Element, d. h. einerlei, ob es sich um Stickstoff-, Arsen- oder Antimonverbindungen handelt, eine bestimmte Wirkung zeigen. Man darf auch hier nicht glauben, daß nur diese Körper curareartig wirken, denn auch Campher und andere Verbindungen mit ganz anderer Konstitution zeigen dieselbe Wirkung. Für das pharmakologische Verhalten spielen auch die physikalischen Eigenschaften, Löslichkeit in Wasser, in Fetten usw. eine hervorragende Rolle, die bei der Aufstellung der chemischen Konstitutionsformel nicht berücksichtigt werden. Eine Verbindung zum Beispiel, die in Wasser vollkommen unlöslich ist und auch im tierischen Körper keine derartige Veränderung erleidet, daß daraus eine lösliche Verbindung entsteht, wird keinerlei pharmakologische Wirkungen zeigen.

Aus der chemischen Konstitution eines Körpers darf man für das pharmakologische Verhalten nur mit Vorsicht Schlüsse ziehen. Freilich haben die Überlegungen in dieser Richtung fraglos einen großen heuristischen Wert gehabt. Die Forschung muß weiter auf diesem Wege gehen. Vielleicht wird man später, wenn ein genügendes Tatsachenmaterial vorliegt, einen etwas klareren Einblick in diese Dinge gewinnen. [A. 290.]

Über die Eisenlösung sauerstofffreier, natürlicher Wässer im Rohrnetz¹⁾.

Von J. TILLMANS und B. KLARMANN.

Mitteilung aus dem städt. Universitätsinstitut für Nahrungsmittelchemie Frankfurt a. M. (Eingeg. 11./12. 1922.)

Im Jahre 1912 veröffentlichte der erste von uns zusammen mit O. Heublein²⁾ eine Arbeit über die kohlensauen Kalk angreifende Kohlensäure der natürlichen Wässer. Wir gelangten zur Aufstellung des Begriffes der aggressiven Kohlensäure. In neuester Zeit hat J. M. Kolthoff eine wertvolle Ergänzung³⁾ unserer Arbeit gebracht, in dem er den Weg gezeigt hat, wie die aggressive Kohlensäure für alle beliebigen Wässer rechnerisch aus den gefundenen Analysendaten abgeleitet werden kann. Die Zerstörung von Hochbehältern, Kanälen und anderen Bauwerken, die in einem Angriff der aggressiven Kohlensäure besteht, ist damit vollkommen geklärt.

Nun ist diese Frage der Zerstörung von Betonzement gewiß von großer wirtschaftlicher Bedeutung. Indessen ist die Frage der Zerstörung von Eisenrohren, in denen das Trinkwasser bei zentralen Wasserversorgungen geleitet werden muß, von noch viel größerer praktischer Bedeutung, weil die Summen, die in diesen Werten angelegt sind, ein Vielfaches höher sind, als die für kalkhaltige Bauwerke. Es ergab sich also sogleich die Frage, ob die aggressive Kohlensäure auch als aggressiv für Eisen anzusehen sei oder nicht. Im Jahre 1912 hat sich der erste von uns in einem Vortrage, den er auf der Naturforscher-Versammlung in Münster i. W.⁴⁾ gehalten hat, schon ausführlich über diese Frage verbreitet. Schon in diesem Vortrage wurde darauf hingewiesen, daß die Praktiker,

¹⁾ Vergl. die Inauguraldissertation von B. Klarmann: Über die Einwirkung kohlensäurehaltiger Wässer auf metallisches Eisen; Frankfurt am Main.

²⁾ Gesundheits-Ing. 1912 Nr. 34.

³⁾ Ztschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel, 41, 97 [1922].

⁴⁾ Journ. f. Gasbel. u. Wasserversorg. 1913, Nr. 15 u. 16.