

Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung.

Von Prof. Dr. W. SCHOELLER, Freiburg i. Br.

(Eingeg. 16./3. 1923.)

Die Geschichte einer Wissenschaft wird in den seltensten Fällen einen geraden, stetigen Verlauf zeigen, denn der Begriff, dessen Konzeption sie auf ein Niveau höherer Erkenntnis führt, vermag nicht immer gleich alle Tatsachen zu einem harmonischen Ganzen zusammenzufassen, sondern bedarf meist des Abgeschliffenwerdens oder der Ergänzung. Auch können Gegner entstehen, die, von anderen Standpunkten aus urteilend, Zeitgenossen für ihre Anschauungen zu gewinnen vermögen, und nicht selten sehen wir dann den diametralen Standpunkt sich durchsetzen.

In der Geschichte der organischen Chemie z. B. war Berzelius mit seinen dualistischen Ideen dem heutigen Standpunkt der Erkenntnis schon greifbar nahegerückt, doch noch war es für die elektrische Deutung chemischer Phänomene zu früh, und so sehen wir den großen schwedischen Forscher am Ende seiner Schaffenstage in tiefer Resignation gegenüber den neu aufstrebenden Anschauungen. Denn auch seine in Gemeinschaft mit Liebig vertretene Lehre von den Radikalen sah er in Dumas Typentheorie gefährdet. Zwar hat auch diese wiederum nur eine kurze Lebensdauer besessen, dann sind sie alle unter der aufsteigenden Sonne Kekulé's und der auf die Vierwertigkeit des Kohlenstoffes begründeten Strukturchemie soweit verblaßt, daß man von einem völligen Verlassen jener älteren Anschauungen in den 60er Jahren reden kann. Und doch ist ihr gesunder Kern wieder zu neuem Leben erwacht, als seine Zeit gekommen war.

In der Iontentheorie von Arrhenius und den glänzenden, experimentellen organischen Forschungen, die sich an die Namen Gomberg, Schlenk und Wieland knüpfen, haben die alten Berzelius'schen Ideen, der Dualismus und die Radikale in geläuterter und nunmehr lebensfähiger Form ihre Auferstehung gefeiert.

Hier sehen wir die Wellenlinie der Entwicklung klar vor uns, wie die Anschauungen, getragen von den erlesensten Forschern ihrer Epoche, zwischen den Extremen schwanken, um den ursprünglichen Standpunkt zu verlassen und schließlich doch wieder zu ihm zurückzukehren. In den jungen Tagen einer Wissenschaft wird die Amplitude dieser Kurve um so größer sein. Sie ist das Symbol des Temperaments, mit welchem der geistige Streit geführt wird und erscheint um so kleiner, je mehr die Meinungen, vererbt durch eine lange Reihe vortrefflicher Meister, ausgeglichen wurden, indes die Wissenschaft sich dem Zustand mathematischer Durchdringbarkeit nähert. Ist dieser erreicht, so ist sie klassisch geworden und der Kausaltrieb hat seine völlige Befriedigung gefunden.

Wenn so in einer Wissenschaft, die von einer homogenen Gilde getragen wird, der Streit der Meinungen im Laufe ihrer Entwicklung kräftig sich auswirkend, Gegensätze zeitigt, wie soll es da wundernehmen, daß es in anderen Gebieten, die das kombinierte Produkt mehrerer Disziplinen sind, nicht noch weit temperamentvoller zugeht. So entlehnt die junge experimentelle Pharmakologie aus drei großen Disziplinen das Rüstzeug ihrer Erkenntnis. Der Physiker und der Chemiker müssen dem Physiologen beratend zur Seite stehen, um den Einblick in das feine Getriebe zu erzwingen, welches durch Wechselwirkung das Schicksal einer fremden Substanz in einem lebenden Organismus bestimmt. Je nach Gabe oder Neigung wird der pharmakologische Forscher sich sein Bezugssystem wählen und in seinen Experimenten oder Anschauungen mehr die Tendenz zum Chemischen oder zum Physikalischen hervortreten lassen.

Ehrlich z. B. sah im pharmakologischen Geschehen vorzugsweise die chemische Seite. Für ihn gab es auf die vielumstrittene Frage ob zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung Beziehungen bestünden, nur die selbstverständliche, freudige Bejahung, und mit sicherem Blick kennzeichnet er in der Leyden-Festschrift den Schwerpunkt des Problems durch den Hinweis, daß die Verteilung es sei, welche sich als erklärendes Bindeglied zwischen Konstitution und Wirkung einschiebt.

Dieser chemischen Orientierung Ehrlichs sind seine großen praktischen Erfolge zu verdanken. Indessen seine theoretische Entwirrung der komplizierten Immunitätsvorgänge, d. h. seine an chemischen Bildern so reiche Seitenkettentheorie, ist nur ein wertvolles Gleichnis geblieben. Die Kräfte, welche im lebenden Organismus die höchst subtile Einwirkung eines Abwehrstoffes auf ein Toxin ermög-

lichen, die Bindungen, die hier stattfinden, sind nicht so primitiv valenz-chemischer Art, wie Ehrlich sich das in seinen „Chemozeptoren“ vorstellte. Seine Anschauungen riefen die Kritik der neuen, physikalisch orientierten Generation der experimentellen Pharmakologie unter Straubs Führung wach, und haben diese so e contrario mächtig befruchtet. In dem Maße, als es ihr gelang, zu zeigen, daß in der Immuntherapie die physikalisch-chemischen Kräfte es sind, wie die Oberflächenkräfte der Adsorption, welche die Neutralisierung des Toxins bedingen, wandte sich die Pharmakologie mehr und mehr vom Ehrlich'schen Standpunkt ab und begegnete auch dem Problem des Zusammenhanges von chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung mit zunehmender Skepsis.

Denn zwei Faktoren vor allem scheinen das Problem selbst bei Verwendung des gleichen biologischen Objekts bedenklich zu komplizieren, einerseits der Einfluß der Dosis und andererseits die Veränderlichkeit der betreffenden Substanz im Organismus. Derselbe Stoff zeigt nämlich je nach der Menge, die man auf den lebenden Organismus einwirken läßt, Effekte ganz verschiedener Art, und zwar so weit differenziert, daß die Wirkung bei der Steigerung der Dosis in ihr Gegenteil umschlagen kann. So hat schon Schulz¹⁾ darauf hingewiesen, um nur eines von vielen Beispielen zu nennen, daß Ipecacuanha in kleinen Dosen gegeben, den Appetit anregt, in mittleren ihn lähmt und in großen Dosen erbrechen macht, daß diese Droge in mittleren Dosen die Tätigkeit des Darms kräftig anregt, in großen indessen schließlich lähmt. Auf ähnliche, durch viele analoge Beispiele gestützte Tatsachen haben Arndt und Schulz ihre bekannte biologische Regel begründet, die besagt, daß schwache Reize die Lebenstätigkeit fördern, stärkere sie herabsetzen, stärkste sie aufheben.

Hier sehen wir dem Problem der Konstitution und Wirkung eine Schranke erwachsen, die ihre Wurzeln im tiefsten Wesen der Lebensprozesse zu haben scheint. Doch, falls das Arndt-Schulz'sche Reizgesetz auch nur einigermaßen allgemeine Gültigkeit besitzt, so werden wir uns aus den hier auftauchenden Schwierigkeiten befreien können, wenn wir die verschiedenen Substanzen in kommensurablen Dosen prüfen, d. h. durch Dosierung dafür sorgen, daß wir sie in den gleichen Zuständen des Reizgesetzes vor uns haben, also z. B. in der Phase der Reizung oder in der Phase der Lähmung. Auf den zweiten Faktor, der durch die Veränderung einer Substanz im Organismus bedingt wird, kommen wir später ausführlich zurück.

Aber auch dann noch bewahren selbst die berufensten Führer der modernen Pharmakologie dem Problem gegenüber, das uns hier beschäftigt, eine tiefgründige Skepsis. Straub z. B. setzt ihm zum mindesten ein „non liquet“ gegenüber und hält es für ausgeschlossen, „aus aprioristischen Überlegungen künstliche Arzneimittel auf chemischem Wege aufzubauen“, und Joachimoglu formulierte noch kürzlich in dieser Zeitschrift die gleichen Bedenken in den Worten: „Die Erwartungen, daß es einmal möglich sein würde, die synthetische Herstellung eines Präparates mit den gewünschten, im voraus berechneten pharmakologischen Wirkungen bei einem Chemiker anzuregen, sind leider nicht in Erfüllung gegangen.“ Viele ihrer engeren Fachgenossen, man kann wohl sagen die Mehrzahl, wird sich diesem Urteil anschließen. Diese Zweifel tragen ihre Begründung in der Vorstellung, daß der Chemiker die physikalisch-chemischen Konstanten seines Moleküls weder voraussagen noch beherrschen könne.

Demgegenüber sei die Frage gestattet: Wie war es doch mit der Synthese des Veronals? Haben sich nicht zur Schaffung dieses führenden Schlafmittels Emil Fischer²⁾ und J. v. Mehring, der synthetische Organiker mit dem Kliniker vereint, und ist es nicht dem zielsicheren Zugreifen des nie fehlgehenden Genius Emil Fischers geglückt, hier ohne irgendwelche tastenden Vorversuche sofort das Richtige zu treffen. Gerade am Beispiel des Veronals (Formel 1) lassen sich die oben geschilderten Bedenken der heutigen pharmakologischen Generation besonders leicht zerstreuen.

Wir wissen, seit H. H. Meyer und Overton ihre berühmte Theorie der Narkose aufstellten, daß eine chemische Substanz um so mehr zur Verwendung als Narkotikum geeignet sein wird, je indifferentere sie chemisch ist, wenn sie nur die eine Bedingung erfüllt, sich in organischen Solventien besser zu lösen als in Wasser. Denn ohne Wasserlöslichkeit gibt es keine Verteilung im Organismus, aber

¹⁾ Schulz, Zur Lehre von der Arzneiwirkung. Arch. f. pathol. Anat. B. 113 [1877].

²⁾ Therapie d. Gegenw. 1903.

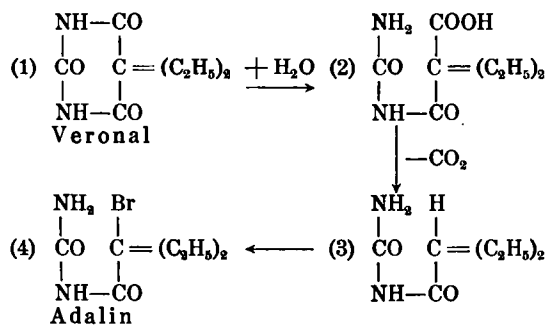
ohne Lipoidlöslichkeit keine Speicherung im Zentralnervensystem. Durch diese Indifferenz wird einerseits die Reversibilität des ganzen Phänomens gewährleistet, andererseits der oben angeführte Faktor der Veränderung im Organismus logischerweise ausgeschaltet, und daher gestaltet sich die Problemstellung hier besonders einfach. Der Teilungskoeffizient, d. h. das Verhältnis der Lipoid- zur Wasserlöslichkeit, entscheidet nämlich über die narkotische Befähigung. H. H. Meyer und Overton sehen in der Lösung jener indifferenten Substanzen in den Zellipoiden das Wesen der Narkose selbst. Daß dies neuerdings durch Otto Warburg³⁾ eine verfeinerte Deutung erfahren hat im Sinne einer Verdrängung von katalytisch wirkenden Oberflächen, kann in diesem Zusammenhang unberücksichtigt bleiben.

Hat es nun die synthetische Chemie wirklich nicht in der Hand, unter Wahrung der Indifferenz des Moleküls die Konstante, die über den Wirkungsgrad entscheidet, d. h. den Teilungskoeffizienten resp. die Adsorptionskonstante nach Belieben zu variieren? Die Frage ist in ihrem praktischen Teil unbedingt zu bejahen und für den theoretischen liegen in Anlehnung an neuere Arbeiten von Fajans⁴⁾ verheißungsvolle Anfänge vor.

Es ist in der Tat überaus merkwürdig, daß die beiden Grundphänomene der Physik und Chemie, die Attraktion der Masse und die Fähigkeit einer chemischen Substanz, sich aufzulösen, zu den schwerst zugänglichen Problemen der beiden Wissenschaften gehören. Wir kennen zwar die Gesetze genau, welche beide Phänomene beherrschen, ihr Wesen aber ist uns fast völlig dunkel geblieben.

Bezüglich des Lösungsvorganges hat erst in neuerer Zeit Fajans bemerkenswerte Anschauungen entwickelt. Er stellt sich vor, daß die als Dipole aufgefaßten Wassermoleküle von dem zu lösenden Stoff gerichtet und angelagert werden, ihn umgeben und so in die flüssige Phase hineinzuziehen vermögen. Diese Attraktion ist offenbar begünstigt, wenn es sich um Ionen handelt. So ist es zu verstehen, daß z. B. die Essigsäure ein Stoff ist, welcher in ausgezeichneter Weise sich in Wasser löst. Vertauschen wir nun das Wasserstoffion der Essigsäure gegen Alkyl, so ist im Essigester mit der Dissoziation auch weitgehend die Löslichkeit in Wasser verschwunden. Wir haben kein Attraktionszentrum für die Anlagerung von Wassermolekülen mehr, und somit sind beide Flüssigkeiten, Essigester und Wasser, nicht mehr unbegrenzt mischbar.

Es ist zu hoffen, daß die physikalische Chemie nach diesem verheißungsvollen Anfang die hier nur kurz angedeuteten Zusammenhänge mit der nötigen Präzision ausbauen wird. Übertragen wir diese Vorstellung auf das Veronalmolekül, so ist dieses ringförmige System der „Hydratation“ wenig zugänglich, hingegen, wie der Essigester, von guter Löslichkeit in organischen Solventien. Sein Ringsystem, als den Purinsubstanzen des Stoffwechsels nahestehend, besitzt genügende Stabilität, um die für die Reversibilität der Narkose unumgängliche Indifferenz gegen chemische Eingriffe des Organismus zu gewährleisten. So ist es kein Wunder, daß ein Forscher vom Range Emil Fischers hier instinktiv das richtige Maß zwischen Adäquatheit und doch einer gewissen auf Nichtverwertbarkeit berechneter Körperfremdheit traf, welches für die Narkose erforderlich ist.



Öffnen wir nun den Ring der Diäthylbarbitursäure durch Hydrolyse (Formel 1 und 2), so ist eine Carbonsäure entstanden und mit ihr zugleich ein Carboxyl sowie in der Amidogruppe je ein Attraktionszentrum für die Hydratation, ein „Hydratationszentrum“ also, womit die Verschiebung des Teilungskoeffizienten in die wässrige Phase parallel geht; kein Wunder, daß die narkotische Wirkung vernichtet ist. Spalten wir nunmehr aus der so gewonnenen Säure (2) die Elemente der Kohlensäure ab, so ist in Körper (3) der entstandene Schaden zum guten Teil wieder ausgeglichen. Zwar ist die narkotische Wirkung noch nicht von dem therapeutisch wünschenswerten Grade, doch wenn wir das an Stelle des entfernten Carboxyls verbleibende Wasserstoffatom nunmehr durch

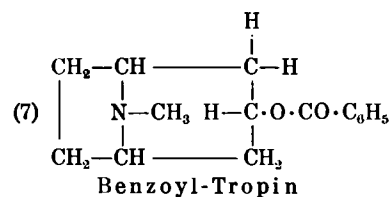
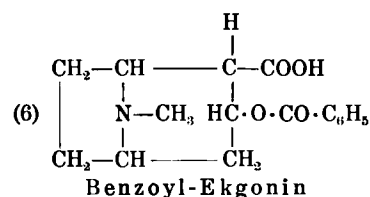
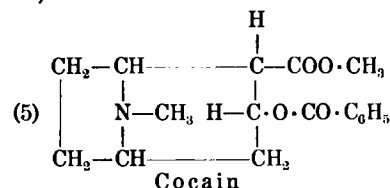
Brom ersetzen, so ist der Teilungskoeffizient so weit ins Lipoide gesteigert, daß die Verbindung (4) wiederum von ausgezeichnet brauchbarer narkotischer Wirkung ist. Denn wir sind auf diesem Wege vom Veronal zum Adalin gelangt. Wir verstehen nun auch, weshalb Adalin schwächer wirkt als Veronal, da seine Formel in der freien Amidogruppe des Harnstoffrestes noch ein wenn auch schwächer wirkendes Hydratationszentrum besitzt, welches beim Veronal fehlt.

Über die Bedeutung dieses Begriffes für die Zellphysiologie im Sinne der Overtonschen Verteilungsregel soll andernorts ausführlich berichtet werden.

Es dürfte schwer fallen, den hier kurz skizzierten Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung leugnen zu wollen, und es wirkt für diejenigen, die geneigt sind, ihn anzuerkennen, recht befriedigend, daß es sich bei dem oben geschilderten Fall durchaus nicht um eine Ausnahme handelt.

Um ein zweites Beispiel zu geben, sei auf analoge Beziehungen in der Reihe der Lokalanästhetica hingewiesen. Bekanntlich ist es möglich, sensible Nervenendigungen durch Ammoniak außer Funktion zu setzen. Nach anfänglich kurzer Schmerzhaftigkeit tritt bald Analgesie ein. Dies mag wohl darauf beruhen, daß die Funktionen jener Organe an ein, wenn auch noch so schwach saures Milieu gebunden sind, das durch Ammoniak Neutralisation erfährt. Wird nun diese Wirkung mit einem narkotischen Prinzip kombiniert, so ist der Effekt ein therapeutisch brauchbarer.

Im Cocain (Formel 5) liegt, nach Willstätters klassischen Jugendarbeiten, ein tertiär-basischer doppelter Ester vor. Der Verlust des Benzoylrestes vernichtet die lähmende Wirkung auf sensible Nervenendigungen oder Stämme. Aber auch, wenn wir nur die Methylsterseitenkette des Benzoyl-Ekgoninrestes verseifen, ist die Wirkung der dabei entstehenden Säure (Formel 6) wesentlich geschwächt. Auch hier nämlich ist durch Schaffung des Hydratationszentrums der Teilungskoeffizient soweit herabgesetzt, daß die Löslichkeit in den Lipoiden der Nervensubstanz nicht mehr ausreicht, um dort narkotisch zu wirken. Der durch das Carboxyl bedingte Verlust des Neutralisationsvermögens im Sinne einer Base wird obendrein jenen therapeutischen Mangel noch vermehren. Entfernung des Carboxyls (Formel 7) läßt demzufolge die Wirkung von neuem, wenn auch nicht zur alten Intensität, wieder hervortreten.



Die Analogie zu den am Veronal geschilderten Beziehungen liegt auf der Hand und macht es uns verständlich, daß die Wirkung eines Lokalanästhetikums von mindestens zwei Faktoren abhängig ist: von seiner Esternatur einerseits und dem gleichzeitigen Vorhandensein basischen Charakters andererseits, wie dies nach Einhorn's schönen Untersuchungen auch die synthetischen Präparate der Orthoformreihe und das Novocain zeigen.

Dem Benzoylrest kommt anscheinend eine spezifische Rolle zu, denn er läßt sich nicht durch aliphatische Säurereste ersetzen, ohne daß die Wirkung verloren geht. Seine Aufgabe ist offenbar die doppelte, einerseits den Teilungskoeffizienten möglichst ins Lipoide zu steigern, andererseits aber durch die größere Festigkeit der Esterbindung dem Molekül eine erhöhte Stabilität und damit längere Wirksamkeit zu sichern. Es liegt der Fall also gerade umgekehrt wie bei jenen Antipyretica, die sich vom Anilin oder seinen Derivaten ableiten, bei denen das Optimum der therapeutischen Wirkung bei den Acetylverbindungen (Antifebrin, Phenacetin) liegt; denn die entsprechenden

³⁾ Ztschr. f. Elektrochemie 1922, Nr. 3/4, S. 70.

⁴⁾ Vgl. Sammelreferat Naturwissenschaften 1923, S. 169.

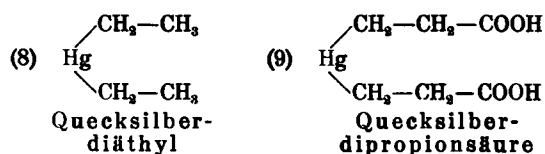
Benzoylderivate sind meist unwirksam, weil der Organismus sie nicht spalten und damit die wirksame Gruppe freilegen kann. Es soll zu- gegeben werden, daß wir uns auf diesem Gebiet erst in den aller- ersten Anfängen befinden, doch steht zu hoffen, daß die großangelegten vergleichenden Untersuchungen J. v. Brauns hier wohl bald völlige Klarheit schaffen werden. Indessen mag noch ein drittes Beispiel angeführt sein zum Beweis, daß die organische Chemie auch den oben besprochenen zweiten Faktor, nämlich die Zersetzlichkeit im Orga- nismus, zu beherrschen begonnen hat.

Aus dem weiten Bereich der metallorganischen Verbindungen sind zwei große Klassen ebenso eingehend chemisch wie biologisch untersucht worden, nämlich die organischen Verbindungen des Arsens und Queck- silbers. Von letzteren soll hier die Rede sein in Anlehnung an die biochemischen Untersuchungen⁵⁾, welche Schoeller und Schrauth zum Teil in Gemeinschaft mit Franz Müller⁶⁾ durchgeführt haben.

Der Standpunkt der zünftigen Pharmakologie gegenüber der Gift- wirkung des Quecksilbers am Warmblüter ist überaus präzise von Gott- lieb⁷⁾ in die Worte zusammengefaßt: „Werden große Quecksilber- mengen rasch resorbiert, so betreffen die resorptiven Wirkungen das Zentralnervensystem und die Ausscheidungsorgane, also hauptsächlich den Dickdarm und die Nieren.“ Wir haben es also mit einem Be- streben des Organismus zu tun, sich des Giftes zu entledigen, das aber geht meist ohne schwere Noxe nicht ab.

Während die Salze des Quecksilbers, sobald sie löslich sind, im allgemeinen die angeführten Erscheinungen sehr schnell auslösen, und ihre Dosis tolerata für das Kaninchen, gleich der des Sublimats, etwa 1,5 mg pro Kilo Tier beträgt, zeigen die organischen Quecksilber- verbindungen eine wesentlich erweiterte Skala der Giftdosen und andererseits auch durchaus nicht immer die schnelle akute Wirkung. Im Gegenteil können bestimmte Vertreter zunächst einmal molekulare Wirkungen äußern, wie Harnack⁸⁾ zeigen konnte, oder aber es kommt in bestimmten Fällen nach einer mehr oder weniger langen Inkubations- zeit zu zentralen Störungen, im Sinne der Untersuchungen von Hepp⁹⁾ und Bürgi¹⁰⁾. Die Dosen toleratae, gemessen pro 1 kg Kaninchen, erreichen dabei nach unten den Wert 1,5 mg der reinen Quecksilber- salze, um nach oben den Wert von 1000 mg noch zu übersteigen.

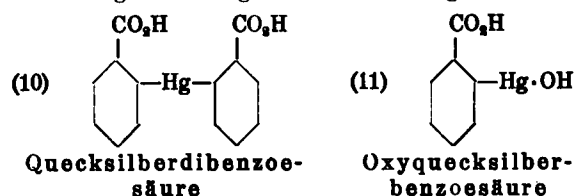
Diese zunächst unverständlichen Tatsachen lassen sich indessen leicht entwirren, wenn man bedenkt, daß hier Verbindungen vorliegen, welche den zersetzenden Kräften des Organismus nur teilweise wider- stehen können, so daß unter Verlust des komplexen Charakters wieder dissoziabile Salze des Quecksilbers — etwa Chlorquecksilberalbuminat — mit ihrer bekannten großen Giftigkeit entstehen können. Der Faktor der Zersetzlichkeit, der bei den Narkotica durch die ge- forderte Indifferenz ausgeschaltet war, überlagert sich hier mit dem der Verteilung. Vergleichen wir z. B. die beiden folgenden Ver- bindungen:



so ist die erstere das bekannte Quecksilberdiäthyl mit seiner von Hepp studierten schweren Giftigkeit, letztere die interessante Queck- silberdipropionsäure, welche Emil Fischer¹¹⁾ dargestellt und J. v. Mebring untersucht hat. Beide Verbindungen unterscheiden sich nur durch ein Mehr oder Minder der Elemente der Kohlensäure. Während die erstere aber rein lipoid ist, besitzt die zweite besonders als Natriumsalz große Wasserlöslichkeit, und somit ist die Möglich- keit der Ausscheidung gegeben. Sie ist so ungiftig, daß man sie und die ihr analog gebauten anderen Quecksilberdicarbonsäuren, z. B. die Quecksilberdibenzoesäure (Formel 10) den Versuchstieren gram- mweise in beliebiger Applikation geben kann, ohne irgendeine Gift- wirkung zu erzielen. Dies hängt, wie sich zeigen ließ⁶⁾ damit zu- sammen, daß das Präparat schon innerhalb 24 Stunden praktisch voll- ständig und unverändert ausgeschieden wird. Beide Verbindungen gehören zur Klasse der „bikomplexen“, bei denen das Quecksilber also mit seinen beiden Valenzen gegen organische Reste abgesättigt ist. In ihnen ist das Metall so maskiert, daß es von den stärksten Queck- silberreagenzien, wie z. B. von Ammonsulfid, wenn überhaupt, nur äußerst schwierig angegriffen wird. Darum haben die Carbonsäuren

den Organismus längst verlassen, bevor die spaltenden Kräfte des Orga- nismus einsetzen und einen Teil des Metalls in das toxische Chlorqueck- silberalbuminat überführen können. Fehlt aber die Möglichkeit der Ausscheidung, wie bei den hochlipoiden Quecksilberdialkylen, so hat der Organismus Zeit zu ihrer Zersetzung und löst somit die üblichen Giftwirkungen schließlich aus.

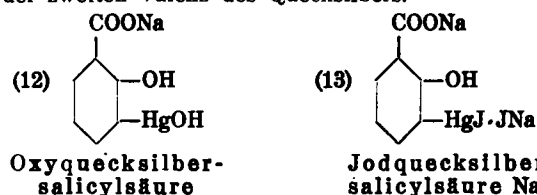
Diese werden logischerweise um so leichter erscheinen, je weniger komplexer Natur die organische Quecksilberverbindung ist; das zeigt sich recht überzeugend im Vergleich der beiden folgenden Verbindungen:



Beide sind sie Carbonsäuren, welche als Alkalisalze eine hohe Wasser- löslichkeit besitzen; aber während die Quecksilberdibenzoesäure bi- komplex ist, zeigt die zweite Valenz des Quecksilbers in der Oxy- quecksilberbenzoesäure anorganische Besetzung und damit weitgehende chemische Reagibilität. Während Ammonsulfid im Sinne der Tabelle 1 die bikomplexe Säure erst nach wochenlanger Einwirkung bei ge- wöhnlicher Temperatur in etwa 2%iger Lösung anzugreifen beginnt, wird aus der Oxyquecksilberbenzoesäure in äquimolekularer Kon- zentration schon nach 540 Minuten Quecksilbersulfid abgespalten.

So überrascht es denn nicht, daß die Dosis tolerata pro Kilo Kanin- chen im Sinne der Tabelle 1 von über 1000 auf etwa 16 mg absinkt. Denn wie das Metall durch Ammonsulfid aus der komplexen Bindung am Benzolkern gelöst wird, so können auch die spaltenden Kräfte des Organismus das komplexe Molekül zerlegen und mehr oder weniger vollständig in dissoziabile Form, z. B. in Chlorquecksilberalbuminat, überführen. Die durch die gute Löslichkeit bedingten, günstigen Aus- scheidungsverhältnisse treten nur insofern in Erscheinung, als die Oxyquecksilberbenzoesäure bloß den zehnten Teil der Giftigkeit des Sublimats aufweist.

Ja, die sinngemäße Interpretation der Wechselwirkung von Ver- teilung und Zersetzlichkeit gestattet uns sogar, in recht beträchtliche Details des Problems einzudringen. Wenn es die Stabilität der Kom- plexbindung ist, welche den zersetzenden Kräften des Organismus Widerstand leistend, die Zersetzlichkeit der betreffenden Substanz im Organismus und damit ihre Giftigkeit reguliert, so werden wir — gleiche Ausscheidungsverhältnisse vorausgesetzt, wie sie bei den Queck- silbercarbonsäuren vorliegen — zwei weitere Momente feststellen können, welche für die Giftigkeit von Einfluß sind. Das eine ist der Einfluß der Nebengruppierung im Benzolkern, das andere die Be- setzung der zweiten Valenz des Quecksilbers.



Die Oxyquecksilbersalicylsäure ist ein Beispiel dafür, wie wir durch den Eintritt neuer Substituenten in den Benzolkern die kom- plexe Bindung des Metalles lockern können; die entsprechende Jod- quecksilberverbindung hingegen zeigt, daß die Besetzung der zweiten Valenz des Metalles durch stärker affine Reste im gleichen Sinne wirksam ist. Denn vergleichen wir die Ammonsulfidzahl dieser bei- den Verbindungen mit der der Oxyquecksilberbenzoesäure, so zeigt Tabelle 1 den beträchtlichen Unterschied. In dem Maße wie die Komplexbindung sich lockert, nimmt die Ammonsulfidzahl ab, und damit steigt die Giftigkeit; sie ist in der Jodquecksilbersalicylsäure durch die starke Auflockerung des Moleküls der reinen Quecksilber- salze schon praktisch gleich geworden.

Tabelle 1

Substanz	Ammonsulfid- zahl	Dosis tolerata
Vergleich mit Sublimat	< 1 Min	1,5 mg
J·Hg·C ₆ H ₅ ·OH·CO ₂ Na·NaJ	2 "	1,5 "
HO·Hg·C ₆ H ₅ ·OH·CO ₂ Na	14 "	7 "
HO·Hg·C ₆ H ₅ ·CO ₂ Na	540 "	> 13 "
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH} \\ \\ \text{Hg} \end{array}$	3 Wochen	> 1000 "

⁵⁾ Vgl. Sammelreferat Naturwissenschaften 1922, S. 1071.

⁶⁾ Bioch. Ztschr. 33, 381 [1911].

⁷⁾ Meyer-Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie S. 499 [1914].

⁸⁾ Harnack, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 9, 152 [1878].

⁹⁾ Hepp, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 23, 91 [1882].

¹⁰⁾ Bürgi, Arch. f. Dermat. u. Syph. 79, H. 1/3 [1906].

¹¹⁾ Emil Fischer, Ber. 40, 388 [1907].

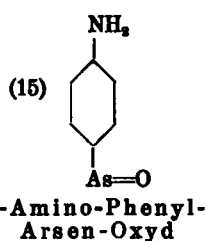
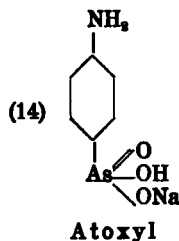
Zusammenfassend können wir sagen, daß es die Interferenz jener beiden Faktoren:

Zersetzlichkeit

Ausscheidungs geschwindigkeit

ist, welche bei den organischen Quecksilberverbindungen die besagten Giftwirkungen der reinen Quecksilbersalze im Warmblüterorganismus ermöglicht. Unter Zersetzlichkeit ist der reziproke Wert zur Stabilität der Komplexbindung zu verstehen, welchen wir durch die Ammonsulfidreaktion messend verfolgen können. Die Ausscheidungs geschwindigkeit wird vom Teilungskoeffizienten vorbestimmt unter Berücksichtigung von Kupplungsreaktionen, welche der Organismus im Sinne J. Schüllers zu weiterer Entgiftung noch vornehmen kann. Der als Chlorquecksilberalbuminat aus der Komplexbindung abgespaltene Anteil ist also als der Träger der eigentlichen Gift- und Heilwirkung⁵⁾ des Quecksilbers zu betrachten. Erreicht er z. B. beim Kaninchen den Betrag von 1,5 mg pro Kilo Tier, so ist damit die Dosis tolerata der betreffenden organischen Quecksilberverbindung gegeben.

Es besteht gar kein Zweifel, daß die hier kurz angedeuteten Beziehungen sich auch auf andere metallorganische Verbindungsklassen erfolgreich werden übertragen lassen. Das zeigt z. B. der Vergleich von Atoxyl (Formel 14) mit p-Amino-Phenyl-Arsen-Oxyd (Formel 15).



Aus ersterem wird der Arsenrest nur durch mehrstündiges Kochen mit Salzsäure abgespalten, während letztere Verbindung bei kurzem Erwärmen sich leicht zersetzt. Daher beträgt auch die Dosis tolerata für Atoxyl 250 mg, für die p-Amino-Phenyl-Arsen-Oxyd-Verbindung aber nur 4 mg, berechnet pro Kilo Maus¹²⁾.

Das Problem des Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung hat seine Anhänger zurzeit hauptsächlich unter den organischen Chemikern. Wenn die zukünftige Pharmakologie die reichen Früchte geerntet haben wird, welche ihr in den letzten Dezennien durch Anwendung physikalischer Methoden erwachsen sind und auch weiter noch reifen werden, dann mag der Tag wiederkommen, an dem sie chemischen Betrachtungen ein erneutes Interesse zuwenden wird. Denn eine Wissenschaft muß in ihren jungen Tagen um die künftige Gleichgewichtslage schwanken, bis sie sich zur Klarheit endgültiger Einstellung durchgerungen hat. [A. 56.]

Fortschritte in der Kenntnis biologischer Aufschließung von Faserstengeln.

Von Prof. Dr. FR. TOBLER.

Mitteilung aus dem Forschungsinstitut für Bastfasern in Sorau.
(Eingeg. 28./2. 1923.)

Nachdem wir im vorigen Jahre erstmalig eine Übersicht über die heutigen Kenntnisse der biologischen Aufschließung von Faserstengeln gegeben haben¹⁾, erscheint es an der Zeit, die inzwischen getanen weiteren Schritte kurz zu beleuchten, um daraus weitere Anregung zum Betreten dieser Gebiete, auch den ihnen ferner Stehenden zukommen zu lassen.

Offenbar wird an einer Reihe von hierher gehörigen Fragen nunmehr lebhaftere Arbeit auch in dem an der Spitze der Flachserzeuger stehenden Rußland aufgenommen. Zunächst hat sich Gerassimow²⁾ bereits 1920 dem Studium der Pektinsäure aus Lein zugewendet und darüber in einer Arbeit berichtet, die vielleicht schon deswegen noch heute besondere Erwähnung verdient, weil sie wenigen Stellen bekannt geworden sein dürfte. Er hat den gehäckselten Lein zunächst mit Äther, dann mehrfach mit 80%igem Alkohol, mit 1% Ätznatron und endlich 10%iger Salzsäure behandelt, wobei jedesmal die Menge des Reagenz 10 mal das Gewicht des Leins betrug. Aus 1,5 bis 2%iger Ammoniaklösung, filtriert und mit Salzsäurezusatz, flockt dann endlich die Pektinsäure als Gel aus. Ihre äußeren Eigenschaften stimmen in

der Beschreibung des Verfassers mit früheren überein. Er hat sodann eine Reihe von Reaktionen und Umwandlungen vorgenommen, wovon erwähnt sei, daß bei Erwärmen mit Schwefelsäure Reaktion auf Fehlingsche Lösung und bei Erwärmen mit Phloroglucinsalzsäure Rotfärbung eintritt und aus abgeleiteten Verbindungen auf die Beteiligung von Pentosen und Galaktose geschlossen werden kann. Auch hier steht weitere Arbeit bevor, verspricht indessen schon nach diesen Befunden gerade auch biochemisch und in Aufklärung mikrochemischen Verhaltens der Zellwandungen erfreulichen Fortschritt. Die nähere Kenntnis der Pektinstoffe in den aufzuschließenden Faserstengeln wird für die Erkenntnis des ganzen Vorgangs um so wichtiger bleiben, als die Vielgestaltigkeit der in der Röste tätigen Mikroflora und die verhältnismäßig geringe Möglichkeit morphologischem Nachweises einzelner wesentlich tätiger Bakterien, den Vorgang des teilweisen Abbaus der Zellwandungen, oder genauer gesagt, der sie verbindenden Stoffe, stets der unmittelbaren Einsicht entziehen wird. Zwar ist aus anatomischen Befunden und Versuchen³⁾ der Schluß gezogen worden, daß das Vordringen der im Stengel tätigen Röstorganismen durch die Öffnungen der Oberhaut und im wesentlichen radial im Stengel von außen nach innen erfolgt, aber gleichzeitig hat sich doch auch ergeben, daß im Gewebekörper sich recht bald die in ihren Wandungen stofflich verschiedenen Zellgruppen ohne Rücksicht auf ihre Lagerung, sondern eben nach ihrer Beschaffenheit als Sammelpunkt für die Bakterien erweisen. Diesem Umstand muß es zugeschrieben werden, daß die Loslösung der Faserstränge von den außen davorgelagerten Geweben schwerer erfolgt, als von dem innen anliegenden Bildungsgewebe. Eine Vorstellung von der komplizierten Natur der an den Fasern selbst sich vollziehenden biochemischen Vorgänge erhält man mittelbar auch aus den wichtigen Daten, die W. Müller⁴⁾ über die Bewertung verschiedener Röststadien des Flachses gegeben hat. Ohne daß morphologisch oder mikrochemisch Unterschiede bemerkbar werden, verändert sich nämlich die Festigkeit der Flachsfasern während des Röstvorgangs und auch in unmittelbarer Nähe des als röstreif bezeichneten Zeitpunktes. Man hat sich die denklichste Mühe gegeben, den Zeitpunkt der Röstreife mechanisch, biologisch oder chemisch genau und eindeutig festzulegen, ist aber, bisher zu keinem besseren Ergebnis gekommen als zu gewissen in der Praxis bewährten Kniffen für die Erkennung einer der Röste entnommenen und getrockneten Faserprobe, wobei im wesentlichen das Gefühl für die Leichtigkeit der Entfernung von den Fasern anhängenden Bestandteilen den Ausschlag gibt. W. Müller hat mit genauen Zahlen bestätigt, daß die Festigkeit des Flachses bis zur Röstreife oder einem ihr naheliegenden Zeitpunkt zunimmt, nach Überschreiten dieses Zeitpunktes aber (in der „Überröste“) sehr schnell abnimmt. So wichtig wie diese Tatsache für die Praxis war und ist, so wenig haben wir doch eine Vorstellung von ihrem eigentlichen — chemischen oder physikalischen — Inhalt. Die Aufklärung wird sicher dadurch erschwert, daß, wie bekannt, die Pektinstoffe, wenn wir ihre Entfernung oder Umsetzung als Kernpunkt der Röste gelten lassen wollen, sowohl innerhalb verschiedener Sorten derselben Faserpflanze, als auch in den Individuen nach Alter und Organ chemisch verschieden sind. Die Untersuchung der zur Röstreife und ihrer Erkennung nötigen Unterlagen kann außerdem begrifflicher Weise wohl nur in einem solchen geringen Umfange erfolgen, daß parallele chemische Untersuchung gleichwertiger Proben ebenso schwierig wird, wie die chemische Nachuntersuchung gewisser mikrochemischer Befunde.

Ein ganz anderer Weg zur Aufklärung der Biochemie der Röste kommt nun offenbar von der Untersuchung der zum Rösten benutzten Wässer her. Wenn wir im allgemeinen auch annehmen, daß die Keime der in der Röste tätigen Mikroorganismen auf den Stengeln der Faserpflanze vorhanden sind, so besteht doch unzweifelhaft eine Abhängigkeit ihrer Entwicklung von dem Röstwasser. Die Angaben hierüber lauteten bisher recht verschieden. Sie ziehen sich schon durch die älteste technische Literatur der Flachsideustrie hin. Und es wird dabei mit größerer oder geringerer Sicherheit dem oder jenem besonderen Wasser die eine oder andere bestimmte Wirkung auf das entstehende Fasererzeugnis zugeschrieben. Solchen Angaben gegenüber war es wichtig, festzustellen, wie es durch Kränzlin⁵⁾ nunmehr geschehen ist, daß für die alte Behauptung von der unvertreibbaren Färbung des Flachses durch eisen- oder manganhaltiges Röstwasser bisher kein Beweis erbracht worden ist. Nicht viel besser steht es offenbar mit der gleich verbreiteten und alten Ansicht über die Notwendigkeit einer bestimmten Weichheit als Voraussetzung für Röstwasser. Fest steht nur, daß das Wasser anerkannt guter

¹²⁾ Ehrlich und Berthelm, Ber. 44, 1267 [1911].

¹⁾ Die biologische Aufschließung von Faserstengeln. Ztschr. f. aug. Chemie 35, 97 ff. [1922].

²⁾ G. Gerassimow, Mittel zur Gerinnung von Pektinsäure aus Flachs. [Russisch] Arbeiten d. Moskauer Flachsversuchsstation 103 ff. [1920].

³⁾ W. Müller u. F. Tobler. Wie dringen die Röstbakterien in den Flachsstengel ein? Faserforschung 2, 21 ff. [1922].

⁴⁾ W. Müller, Der Flachs in den verschiedenen Röststadien. Faserforschung 3, 41 ff. [1923].

⁵⁾ G. Kränzlin, Röstwässer. Faserforschung 2, 126 ff. [1922].