

Zeitschrift für angewandte Chemie

41. Jahrgang S. 169—192

Inhaltsverzeichnis: Siehe Anzeigenteil S. 13

18. Februar 1928, Nr. 7

HAUPTVERSAMMLUNG DRESDEN 1928.

Gemäß Satz 16 der Vereinssatzung wird hiermit bekanntgemacht, daß die diesjährige Hauptversammlung in der Zeit vom 30. Mai bis 2. Juni in Dresden stattfindet.

TERMINKALENDER:

Anträge auf Satzungsänderungen (Satz 25 der Satzung) müssen spätestens zwölf Wochen vorher, d. i. am 7. März, beim Vorsitzenden zu Händen der Geschäftsstelle eingereicht werden.

Sonstige Anträge, die auf der Hauptversammlung (Satz 17 der Satzung) zur Verhandlung kommen sollen, müssen spätestens acht Wochen vorher, d. i. am 4. April, eingereicht werden.

Vorschläge für die Wahlen in den Vorstand des Hauptvereins müssen spätestens sechs Wochen vorher (Satz 10 der Satzung), d. i. am 18. April, dem Vorsitzenden und der Geschäftsstelle mitgeteilt werden.

VEREIN DEUTSCHER CHEMIKER E.V.

Zur Immunochemie.

Eine Erinnerung an die Hauptversammlung der Deutschen Bunsengesellschaft 1904.

Von Prof. Dr. W. BILTZ

Technische Hochschule Hannover.

Eingeig. 21. Januar 1928.

In einem geschichtlichen Rückblicke schildert R. Lorenz¹⁾ „das denkwürdige Ereignis der 11. Hauptversammlung der Bunsengesellschaft in Bonn vom 14. Mai 1904“, woselbst in der Aussprache über die Immunchemie zwei Ansichten zur Geltung kamen: Die Auffassung von Ehrlich, wonach das Erscheinungsbild einer Entgiftung von Toxin durch Antitoxin auf eine Vielheit von Giftstoffen schließen lässt, die mit starker chemischer Verwandtschaft reagieren, und die Auffassung von Arrhenius, wonach das Erscheinungsbild in Analogie zu einer nach dem Massenwirkungsgesetze in homogenem System verlaufenden Neutralisation einer schwachen Säure und einer schwachen Base zu setzen ist. Ich möchte zur Ergänzung noch auf eine dritte Auffassung hinweisen, die ich damals zur Geltung zu bringen mich bemühte²⁾), und die in der Darstellung von Lorenz nicht erwähnt ist.

Als 1903 die erste Abhandlung von Arrhenius und Madsen erschien, war ich mit der Redaktion des kolloidchemischen Abschnittes meiner Habilitationsarbeit beschäftigt, die u. a. die mechanische und biologische Abwasserreinigung betraf; mir schien es selbstverständlich, daß die durch die Beschreibung seitens Arrhenius' und Madsens uns Chemikern bekanntgewordenen quantitativen Ergebnisse bei der Toxin-Antitoxinreaktion die Auswirkungen eines zwischen Kolloiden bestehenden Adsorptionsvermögens sind; so selbstverständlich, daß ich es nicht der Veröffentlichung für wert hielt, ehe nicht Nernst im Spätwinter 1904 auf das physikalisch-chemisch Bedenkliche der Ableitung von Arrhenius zunächst mündlich hinwies und es begrüßte, daß meine gesprächsweise geäußerte Auffassung den Ausweg bot. Meine erste Mitteilung über die kolloidchemische Auffassung von Immunkörper-

reaktionen wurde von Wallach am 5. März 1904 der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen vorgelegt. In der Mai-Debatte in Bonn wies ich dann vor der Bunsengesellschaft darauf hin, daß die von Arrhenius untersuchten Vorgänge Adsorptionserscheinungen zwischen Biokolloiden seien; es wurde u. a. die Kolloidnatur der Immunstoffe und Giftstoffe, die formale Übereinstimmung der quantitativen Ergebnisse mit der Adsorptionsgleichung³⁾), $\frac{C^n}{C_{\text{frei}}} = k$, und das Vorliegen schon

anderer, ziemlich spezifischer Adsorptionswirkungen betont. Insbesondere ergab sich durch Zurückführung auf die Adsorptionsgleichung die Deutung des sogenannten Ehrlichschen Phänomens, von dem Arrhenius ausgegangen war und das ich durch die Ungleichung:

beschrieb, in der L_0 die zum Verbrauche einer gegebenen Menge Antitoxins nötige Menge Gift, L_+ die im Mischungsversuche bei Anwesenheit eben derselben

¹⁾ Die Adsorptionsgleichung wird in einer Unzahl von Abhandlungen und Lehrbüchern als „Gleichung von Freundlich“ bezeichnet. Das ist geschichtlich ganz unberechtigt. Bereits 1904 waren den in Bonn versammelten Sachverständigen die Handhabung dieser Gleichung und ihre Schwächen ganz geläufig, also drei Jahre vor der darauf bezüglichen Abhandlung von Freundlich (Zschr. physikal. Chem. 57, 385 [1907]). Das Unhaltbare der heute vielfach gebrauchten Benennung wird vielleicht am ehesten durch die Darstellung im Lehrbuche von Nernst belegt, wo 1926 S. 575 der empirische Beweis der Adsorptionsgleichung Freundlich mit dem Zitat seiner Arbeit von 1907 zugeschrieben wird; aber als bestes Beispiel für diese angeblich freundliche Entdeckung findet sich auf derselben Seite die Adsorptionsisotherme der arsenigen Säure mit dem Zitat von 1904, und auf Seite 501 wird die entsprechende Gleichung unter dem Namen van der Waals-Lenné aus dem Jahre 1900 angeführt.

lören, die der Anwendung der Adsorptionslehre besondern nahe gestanden haben, stellen den Sachverhalt historisch zutreffend dar, und es findet sich die Verknüpfung des Namens von Freudlich mit der Aufstellung der Adsorptionsgleichung daher weder bei Zsigmondy, W. Ostwald, B. Bechhold, Höber, noch schließlich bei Freudlich selber. So schiene es mir denn ein Akt der Höflichkeit diesem Forsther gegenüber wie ein Akt der historischen Gerechtigkeit zu sein, wenn die falsche Namensgebung wieder verschwände. Über die ältere Geschichte der Formel findet sich vieles bei W. Ostwald, Lehrb. II. Bd., Teil III, Verwandtschaftslehre, S. 212, aus dem Jahre 1908.

¹⁾ Ztschr. angew. Chem. 49, 1463 [1927].

³⁾ Sitzungsprotokolle, Ztschr. Elektrochem. 10, 668 [1904].

Menge Antitoxins tödliche Giftmenge und DL die bei Abwesenheit von Antitoxin tödliche Dosis bedeutet. Als Paradigma für die Bioreaktion diente die anorganische Entgiftung arseniger Säure durch frisch gefälltes Eisenhydroxyd, die Bunsen entdeckt, und deren Adsorptionscharakter ich damals gerade nachgewiesen hatte¹⁾. Die Bedeutung des Kolloidzustandes der Stoffe des Serums schilderte Zanger in der Aussprache des weiteren. Van't Hoff machte hinsichtlich der Frage der Schnelligkeit der Antikörperwirkung auf die Adsorptionsgeschwindigkeit beim Arbeiten mit Tierkohle aufmerksam. Bredig entwickelte eine Emulsionstheorie und zeigte, wie im mikroheterogenen oder, wie man heute zu sagen pflegt, feindispersen System ähnliche Konzentrationsverschiebungen vorkommen können, wie sie formal das Massenwirkungsgesetz im homogenen System fordert. Coehn machte auf die gleichsinnige kataphoretische Überführung von Toxin und Antitoxin aufmerksam. Bei ihrer Einwirkung kann es sich daher nicht um eine Adsorption entgegengesetzt geladener Kolloide handeln; indessen gibt es ja Adsorptionen ohne diese elektrostatische Ursache²⁾. Ostwald lenkte die Aufmerksamkeit auf die Zahlenwerte des Exponenten der Adsorptionsformel, als zur Unterscheidung wichtig. Ich habe daher später³⁾ eine große Anzahl von Adsorptionsexponenten bei Immunkörperversuchen ausgerechnet und sehr verschiedene Werte gefunden, nicht anders, als bei Adsorptionen zwischen anderen Stoffen. Wie man sieht, widmete sich die Debatte damals recht ausgiebig der kolloidchemischen Auffassung — von den neun Diskussionsrednern sprachen sechs über das Thema —, und es verdient eine kurze Anmerkung, wie sich das Ergebnis in der unmittelbaren Folgezeit formulierte.

In Bonn blieb es zunächst dahingestellt, ob etwa weitere chemische Zersetzung oder Umsetzungen den Primärvorgange der Adsorption folgen. Aber im Sommer des Jahres 1904 ermöglichte mir v. Behring in seinem Marburger Laboratorium, gemeinsam mit Much und Siebert⁴⁾ der Adsorptionstheorie mit einigen Experimenten näherzutreten. Es gelang uns, verschiedene kolloidchemische Reaktionen zwischen den Stoffen der Serumtherapie und anorganischen Kolloiden aufzufinden, aber es gelang uns damals nicht⁵⁾, aus den Adsorptionsverbindungen die Toxine oder Antitoxine zurückzugewinnen, weswegen zwischen den beiden Stadien im Ablaufe der Entgiftung wie folgt unterschieden wurde: dem ersten Stadium der Adsorption, dem zweiten der Zersetzung des adsorbierten Giftes. Das war dieselbe Auffassung, die Nernst bereits in seiner Abhandlung vom Frühjahr 1904⁶⁾ vertreten hatte, als er sich der Adsorptionsauffassung anschloß. Daß die Adsorptionsgleichung das Formale der Toxin-Antitoxinbindung wiederzugeben vermugt, daß alle allein aus der Ehrlich'schen Ungleichung abzulesenden Schlüsse auf die Vielheit der Gifte somit der zwingenden Notwendigkeit entbehren, daß das Wesen der Stoffe des Serums das Auftreten von Adsorptionen zur Folge haben muß, daß selektive Adsorptionen vorkommen, diese Aussagen vermochte die Kolloidchemie zu leisten. Aber durchaus

keinen Anspruch durfte sie erheben, etwa die biologischen Beweise für die Pluralität der Gifte kritisieren oder über die therapeutische Spezifität der Antitoxine etwas sagen zu wollen; noch schließlich ist eine dauernde Entgiftung durch Adsorption allein möglich; denn eine Adsorption ist ihrem reinsten Wesen nach reversibel, eine typische Giftbindung ohne Zuhilfenahme von Fremdstoffen aber nicht. Eine solche Beschreibung der Sachlage blieb auch bestehen, als es Morgenroth in einzelnen Fällen gelungen war, eine Toxin-Antitoxin-Bindung durch Zusatz dritter Stoffe rückgängig zu machen, und ich schilderte 1907 in einem Aufsatz des Medizinisch-Naturwissenschaftlichen Archivs die Chemie und Kolloidchemie der Toxin-Antitoxin-Reaktionen etwas ausführlicher, u. a. unter Hinweis auf den spezifisch kolloidchemischen Danysz-Effekt der sekundären Giftverfestigung mit dem Ergebnis: das Wesen der Giftbindung besteht in einer primären Adsorption und in einer folgenden Giftverfestigung oder Giftzerstörung. Das war ein verhältnismäßig bescheidenes Ergebnis, denn die Hauptsache ist natürlich die therapeutische Spezifität der Wirkung der Antikörper.

Ich hätte mit diesen geschichtlichen Notizen über alte Versuche die Literatur nicht gern aufs neue belastet, um so weniger gern, als ich manches Eigene zitierten mußte, wenn die Kolloidchemie und Adsorptionslehre, die damals in Bonn wohl zum ersten Male ein großes und sachverständiges Forum zu einer serumtherapeutischen Frage um Gehör bat, ohne Erfolg geblieben wäre. Die Bekanntgabe dieser Reminiscenz mag aber dadurch gerechtfertigt erscheinen, daß den damaligen Ansätzen eine gewisse Entwicklung beschieden, daß der Theorie eine gewisse Dauerbarkeit zuerkannt worden ist.

Die Lehre in der Biologie und Medizin räumt der Kolloidchemie heute einen Ehrenplatz ein, und wir besitzen in dem Werke H. Bechholds eine eigene Darstellung des Gebietes, in der die Immunitätsreaktionen ein besonderes Kapitel bilden. Die folgenden Sätze Bechholds (4. Aufl. S. 212) zeigen, wie wert der Sachverständige noch gegenwärtig die Ergebnisse der Aussprache von 1904 hält: „Wir müssen uns den Vorgang in drei Akten vorstellen. I. Akt: Die beiden Kolloide, Toxin und Antitoxin, Bakterium und Agglutinin, treten zusammen nach Gesetzen, wie sie für andere Kolloide erkannt sind, z. B. wie Faser und Farbstoff. II. Akt: Die spezifischen Stoffe reagieren mehr oder weniger rasch miteinander. Wie wir uns diese Reaktion vorzustellen haben, ob als eine chemische, katalytische oder sonstwie, ist eine offene Frage. III. Akt: Das kolloide Reaktionsprodukt zeigt physikalische Erscheinungen, die sich von denen der reagierenden Stoffe unterscheiden, z. B. es flockt aus.“

Mit vorsichtiger Zustimmung urteilt in seinem Lehrbuch 1922 R. Höber, S. 287, bei der Besprechung der Arrhenius'schen Auffassung, besonders unter Hinweis auf den Danysz-Effekt, auf die Alterungsvorgänge und auf den spezifisch kolloiden Charakter der Reaktionen: „So finden wir also eine Anzahl von Reaktionseigentümlichkeiten, die die Rubrizierung der Immunkörperreaktionen unter die Kolloid- bzw. Adsorptionsvorgänge sehr begünstigen.“

Was die experimentelle Forschung betrifft, so braucht nur an die Erfolge Willstätters und seiner Mitarbeiter mit der Adsorptionsanalyse bei Enzymen erinnert zu werden, wie sie vielleicht durch die folgenden Zitate gekennzeichnet werden können: „Es ist erstaunlich, mit welchem Grade der Selektivität

¹⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. **37**, 3138 [1904].

²⁾ Daß die von mir aufgeklärte gegenseitige Adsorption und Fällung anorganischer Kolloide mit verschiedenen Vorzeichen biochemische Analoga hat, war von mir in der zitierten Göttinger Abhandlung mitgeteilt worden; aber das betraf doch nur einen vergleichsweise kleinen Teil meiner allgemeinen These; bei den Serumreaktionen ohne Fällung stand diese Art von Adsorption nicht zur Erörterung. Man hat später mehrfach irrtümlich den Teil für das Ganze genommen.

³⁾ Biochem. Ztschr. **23**, 35 [1908].

⁴⁾ Veröffentlicht in E. v. Behring's Beiträgen zur experimentellen Therapie, Heft 10.

⁵⁾ Als Ziel, das später von Willstätter auf gleichem Wege bei den Enzymen erreicht wurde, schwiege v. Behring die Konzentrierung der Antikörper durch Adsorption vor.

⁶⁾ Ztschr. Elektrochem. **10**, 379 [1904].

die Adsorption in Anwendung gebracht werden kann.“ „Diese Methode verspricht weiter besonders geeignet zu sein bei der Reindarstellung von Hormonen, Vitaminen, Toxinen und Antitoxinen“¹⁰).“ „Aber man wird die Grenzen ihres Leistungsvermögens zu beachten haben“¹¹).“

In der praktischen Medizin ist eine Adsorptionstherapie, als deren Urbild jene Bunsen'sche Reaktion zwischen arseniger Säure und Eisenhydroxyd angesehen werden kann, zur Bedeutung gelangt und insbesondere im Kriege jedem Kameraden wohl bekannt geworden, der an Darmerkrankungen litt.

Mit der Bedeutung der Adsorptionslehre für die Biochemie liegt es ganz ähnlich wie mit ihrer Bedeutung für die Erkenntnis der Färbevorgänge, deren Erforschung ja wieder auf der Tagesordnung steht. Ich glaube nicht, daß es sich hier jemals um eine

¹⁰ R. Willstätter, Problems and Methods in Enzyme Research, Cornell University 1927, 40 u. 56.

¹¹ R. Willstätter, Ber. Dtsch. chem. Ges. 59, 6 [1926].

„Adsorptionshypothese“ und eine „chemische Hypothese“ gehandelt hat. Vielmehr beschreibt in vielen Fällen die Adsorptionsgleichung den Vorgang der Färbung innerhalb der Meßgenauigkeit, und ich vermochte vorher unwirksame Substanzen zum Anfärben und zur Farbstoffaufnahme zu befähigen, indem ich sie in den kolloidalen Zustand überführte und so mit oberflächenaktiv machte. Das sind aber einerseits keine Hypothesen, sondern Tatsachen, andererseits wird nie eine technische Färbung lediglich als Adsorptionsvorgang aufgefaßt werden dürfen, einfach deshalb nicht, weil die technischen Färbungen farbecht sein müssen, so wie die Toxin-Antitoxin-Verbindungen giftecht. Der Farbstoffadsorption hat also eine Verfestigung zu folgen, sei es, daß diese in einer chemischen Umsetzung, sei es, daß sie in einer kolloidchemischen Entartung besteht. Im Sonderfalle bestimmt der eine oder der andere dieser drei Vorgänge das Erscheinungsbild.

[A. 11.]

Über die Einwirkung von Brom auf Naphtholsulfosäuren. Eine auffallende Farbenerscheinung in Lösung.

Von Prof. Dr. GUSTAV HELLER.

Nach Versuchen von Walter EISENSCHMIDT, Georg REICHARDT und Hellmut WILD.

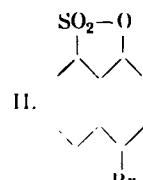
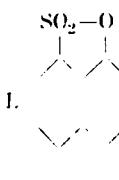
Laboratorium für angewandte Chemie und Pharmazie der Universität Leipzig.

(Eingeg. 16. Dezember 1927.)

Über die Einwirkung von Halogenen auf Naphtholsulfosäuren lagen zu Beginn dieser Untersuchung nur wenige Angaben in der Literatur vor. Bei dem großen Interesse, welches naturgemäß die Technik an der eingehenden Behandlung dieser Frage hat, habe ich es unternommen, diesem Gebiete näherzutreten. Als Halogen kam wegen der leichteren Dosierung zunächst das Brom in Betracht.

Es ergab sich, daß ein prinzipieller Unterschied sich geltend macht, je nachdem α - oder β -Naphtholsulfosäuren angewandt werden. Wegen der Beziehung einiger Reaktionen zu denen der einfachen Naphthole sei darauf hingewiesen, daß Réverdin und Kauffmann¹²) bei der Einwirkung von Brom auf α -Naphthylcarbonat in essigsaurer Lösung Dibrom- α -naphthylcarbonat erhielten; beim Verseifen mit alkoholischer Kalilauge entstand dann 4-Brom-1-naphthol, welches in essigsaurer Lösung noch Halogen aufnimmt unter Bildung von 2,4-Dibromnaphthol. Dahmeyer¹³) erhielt dann dieselbe Verbindung durch Einwirkung berechneter Mengen Brom auf α -Naphthol, welches in Eisessig gelöst war. Auf die Versuche von Fries und Engel¹⁴), welche bei Gegenwart von Natriumacetat bromierten und dadurch zu interessanten Zwischenprodukten gelangten, sei noch hingewiesen.

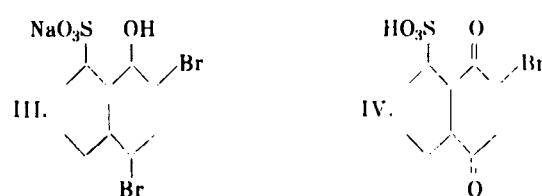
Ausgegangen wurde vom Naphthsulton I, dem inneren Anhydrid der 1-Naphthol-8-sulfosäure, da zu



Die Stellung des Broms konnte dadurch ermittelt werden, daß auch die Naphthsulton-4-sulfosäure in wässriger Lösung mit Brom dasselbe Bromsulton ergab, welchem darnach die Formel II zukommt. 1-Naphthol-4,8-disulfosäure gab ebenfalls die gleiche Substanz¹⁵).

Wir gingen nun zu der Bromierung der 1-Naphthol-8-sulfosäure in wässriger Lösung über, wobei die Umsetzung einen anderen Verlauf nahm. Die Reaktion geht über verschiedene Zwischenprodukte hinweg, die alle isoliert und charakterisiert werden konnten, auch, mit einer Ausnahme, ihrer Konstitution nach sichergestellt wurden.

Versetzt man die schwach mit Schwefelsäure angesäuerte, ziemlich konzentrierte Lösung mit Brom, welches stets mit einem oder mehreren Teilen Eisessig verdünnt war, unter Innenhaltung einer durch Kältemischung hergestellten tiefen Temperatur, so treten zunächst zwei Bromatone substituierend ein. Nach den Erfahrungen beim α -Naphthol selbst war es wahrscheinlich, daß die Sulfogruppe in 8-Stellung ohne Einfluß auf die Reaktion bleiben würde und demnach das Halogen auch in 2- und 4-Stellung eintreten würde. Diese Annahme konnte dadurch bewiesen werden, daß bei der später zu besprechenden Umsetzung der 1-Naphthol-2,4,8-trisulfosäure dieselbe Substanz III erhalten wurde.



Die Verbindung zeigt nun folgende charakteristische Erscheinung, die in ihrer Art als neu und auffallend bezeichnet werden muß. Wird die Substanz, welche sich bei Zimmertemperatur in ca. 257 Teilen Wasser löst, 5–10 Minuten mit Wasser geschüttelt, so daß sich eine

erwarten war, daß bei dieser gut kristallisierenden Substanz die Art der Einwirkung des Broms sich leicht ermitteln lassen würde. Als 2 Mol. Halogen in Eisessiglösung auf das Sulton zur Reaktion gelangten, entstand eine monosubstituierte Verbindung vom Schmp. 199°.

¹² Ber. Dtsch. chem. Ges. 28, 3054 [1895]; siehe auch Biedermann, Ber. 6, 1119, Böhmlein, Ber. 17, 2486.

¹³ LIEBIGS Ann. 333, 367 [1904].

¹⁴ Ebenda 439, 232 [1924].

¹⁵ Zuerst haben Kalle & Co. in dem D.R.P. 343 147 mitgeteilt, daß 4-Chlornaphthsulton durch Einwirkung von Salzsäure und Natriumchlorat auf Naphthsulton-4-sulfosäure entsteht. Die Mitteilung von Schirmacher und Langbein über die Bildung von 4-Bromnaphthsulton (D.R.P. 433 527) wurde erst nach Fertigstellung dieser Versuche bekannt.