

## Literatur:

- I. W. Dieck, „Über den Stand der Frage: Quecksilberintoxikation durch Amalgamfüllungen“, Deutsche Monatsschrift f. Zahnheilkunde 45, 833 [1927].
- II. P. Fleischmann, „Zur Frage der Gefährlichkeit kleiner Quecksilbermengen“, Dtsch. Medizin. Wochschr. 1928, Nr. 8.
- III. P. Fleischmann, „Über den Stand der Frage der Gefährlichkeit der Amalgamfüllungen“, Dtsch. Zahnärztl. Wochschr. 1928, 141.
- IV. H. Führer, „Chronische Quecksilbervergiftung und Amalgamgefahr“, Klin. Wochschr. 8, 1545 [1927].
- V. B. W. Nordlander, „Selenium sulfide — a new detector for mercury vapor“, Ind. engin. Chem. 19, 518 u. 522 [1927].
- VI. P. Schmidt, „Der gegenwärtige Stand der experimentellen und klinischen Forschung über die Ursachen der Bleiwirkung“, Zentralblatt Gewerbehygiene Unfallverhüt. 14, 180 [1927].
- VII. P. Schmidt, „Neue Studien auf dem Gebiete der Diagnostik der Bleivergiftung“, Ber. d. Kais. Dtsch. Akademie d. Naturforscher zu Halle, Band III, S. 37.
- VIII. F. Schöenbeck, „Zahnärztliche Metallkunde“, Fortschritte d. Zahnheilkunde 3, 903 [1927].
- IX. F. Schöenbeck, „Zur Amalgamfrage“, Deutsche Zahnärztl. Wochschr. 1928, 151.
- X. A. Stock, „Die Gefährlichkeit des Quecksilberdampfes“, Ztschr. angew. Chem. 39, 461 [1926].
- XI. A. Stock, „Die Gefährlichkeit des Quecksilberdampfes und der Amalgame“, Medizin. Klinik 22, 1209 u. 1250 [1926]; Ztschr. angew. Chem. 39, 984 [1926].
- XII. A. Stock u. R. Heller, „Die Bestimmung kleiner Quecksilbermengen“, Ztschr. angew. Chem. 39, 466 [1926].
- XIII. A. Stock u. E. Pohland, „Die Bestimmung sehr kleiner Quecksilbermengen“, Ztschr. angew. Chem. 39, 791 [1926].
- XIV. Wannenmacher, „Ein Beitrag zur Amalgamfrage“, Dtsch. Zahnärztl. Wochschr. 1928, 152.

Ich wäre sehr dankbar, wenn mir Leser des vorstehenden Aufsatzes, die an sich oder anderen Beobachtungen zur Frage der Schädlichkeit der Amalgam-Zahnschäfte (nicht auch des Quecksilberdampfes; hierüber liegt mehr als genügend Material vor) gemacht haben, darüber in aller Kürze berichtet (Prof. Dr. Stock, Karlsruhe i. B., Englerstr. 9; Postkarte, Telegrammstil) und so zur Ermittlung des Umfangs der Schädigungen beitragen. Auch Mitteilungen über Fälle, in denen trotz langen Tragens vieler und großer Amalgamfüllungen in vordergründem Alter keinerlei Einbuße an Frische, Gedächtnis und Wohlbefinden zu verspüren ist, sind von Wert.

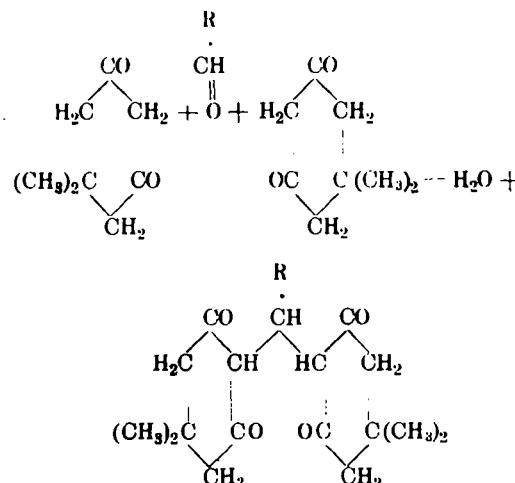
## Assimilationsprobleme.

Von Dr. PAUL MAYER,

Wissenschaftlichem Mitglied des Kaiser Wilhelm-Instituts für Biochemie in Berlin-Dahlem.

(Eingeg. 24. Mai 1928.)

Im letzten Viertel des 18. Jahrhunderts zeigten Ingen-Houze, Priestley und Senebier, daß alles organische Material der Erde durch die Assimilation der atmosphärischen Kohlensäure von den Pflanzen geschaffen wird. Von diesen Grundlagen der Erkenntnis führt die fortlaufende Kette der Forschungen eines Saussure, Boussingault, Timiriazev bis zu den Arbeiten Willstätters (1); mit immer größerer Genauigkeit konnte Klarheit über den fundamentalen biochemischen Prozeß erworben werden, der sich unter Vermittelung des Chlorophylls abspielt und der darauf hinausläuft, daß Kohlensäuregas zerlegt und dabei das gleiche Volumen Sauerstoff entwickelt wird. Das Verhältnis zwischen freiwerdendem Sauerstoff und zersetzer Kohlensäure, der Assimilationsquotient  $O_2 : CO_2$ , ist = 1. Die Kohle C wird von den Vegetabilien als Kohlenhydrat  $C_x(H_2O)_y$  aufgenommen. Zugunsten der alten Hypothese von Boussingault-Baeyer (2), daß im Assimilationsprozeß als einfachstes Hydrat des Kohlenstoffes die Verbindung  $C(H_2O)$  auftrate und als Formaldehyd die Zwischenstufe bilde, sind viele indirekte Beweise vorgebracht. Unmittelbare Beiträge zur Frage der intermediären Entstehung von Formaldehyd sind erst kürzlich durch Versuche geliefert, in denen bei Anwendung der Abfangverfahren (3) Formaldehyd erhalten wurde. Die Methoden, mit denen Neuberg und seine Mitarbeiter bei zahlreichen Abbauprozessen in tierischen und pflanzlichen Zellen Acetaldehyd als wichtiges Durchgangsglied des Stoffwechsels festgelegt hatten, wurden auf die Probleme der Synthese übertragen. Damit erzielten Kurono, Klein und Werner während der Assimilation der Kohlensäure unter verschiedenen Bedingungen eine Ansammlung von Formaldehyd. Benutzt wurde das sogenannte Dimedon-Verfahren von Neuberg und Reinfurth. Bei diesem ermöglicht zugefügtes Dimethylcyclohexandion die Bindung intermediär auftretender Aldehyde, gemäß dem Schema:



Damit erscheint unser Wissen von der Chemie der Kohlenstoff-assimilation zu einem bestimmten Abschluß gediehen.

Für die Erhaltung des Lebens ist ebenso unerlässlich die Assimilation des Stickstoffs, der den Pflanzen in Form von Nitraten oder Ammoniumsalzen dargeboten wird. Eine Fülle eingehender Untersuchungen, die vor 70 Jahren Boussingault inauguriert hat, lehren, daß durch den Prozeß der Nitritifikation Ammoniaverbindungen in Nitrate bzw. Nitrite übergeführt und umgekehrt Stickstoff-Sauerstoff-Verbindungen durch Denitrifikation — im allgemeinen Sinne — ammonisiert werden. Schon allein die Tatsache, daß nach Düngung mit Nitrat die Pflanze nur solche organischen Stickstoffsubstanzen beherbergt, die Derivate des Ammoniaks sind, bezeugt den Ablauf umfangreicher Reduktionsprozesse. Es war nicht geeglückt, in das Wesen dieser Reduktionsvorgänge einen vertieften Einblick zu erlangen. Bekannt war lediglich die biochemische Umwandlung von Nitrat in Nitrit und in Ammoniak. Rein chemische Erfahrungen führen zu der Folgerung, daß zwischen Nitrit und Ammoniak mindestens eine physio-

logische Zwischenstufe vorhanden sein müsse. Nach Entdeckung des Hydroxylamins (Lossen 1885) und seiner großen Reaktionsfähigkeit, die sich besonders in seinem Umsetzungsvermögen und seiner Anlagerungs-fähigkeit offenbart, ist rein theoretisch Hydroxylamin des älteren als Zwischenprodukt der Nitrat-assimilation in Betracht gezogen. Die große Giftigkeit des freien Hydroxylamins sowie seiner Salze (O. Löw) schien mit einer solchen Auffassung schwer vereinbar. Die biologische Dignität der Hydroxylamin-gruppe ist jedoch in einer Reihe bemerkenswerter Arbeiten der letzten Zeit festgestellt. Zunächst haben C. Neuberg und E. W e l d e (4) dargetan, daß das gleichfalls als außerdentlich toxisch geltende Phenyl-hydroxylamin,  $C_6H_5 \cdot NHOH$ , von Hefe überraschend gut vertragen und durch den Prozeß der phytochemischen Reduktion in Anilin,  $C_6H_5 \cdot NH_2$ , übergeführt wird, in den gleichen Stoff, zu dem auch Nitrobenzol,  $C_6H_5 \cdot NO_2$ , und Nitrosobenzol,  $C_6H_5 \cdot NO$ , bei der phytochemischen Reduktion umgewandelt werden. Die Autoren haben auch bereits hervorgehoben, daß hierin eine lückenlose biochemische Reaktionsfolge gegeben ist, die ein vollkommenes Paradigma für die Reduktion der rein anorganischen Verbindungen Nitrat und Nitrit über die hypothetische Stufe des Hydroxylamins zu Ammoniak bietet. Die tierische Zelle vermag, wie von E. Meyer und W. Heubner vermutet und von W. Lipschitz (5) dargetan wurde, durch Erzeugung eines giftigen Hydroxylamin-derivates sich selbst den Tod zu bereiten, indem sie aus m-Dinitrobenzol das m-Nitrophenyl-hydroxylamin hervorbringt. Jedenfalls zeigt dieser Umstand, daß die Fähigkeit zur Bildung der Hydroxylamin-gruppe lebenden Zellen durchaus innenwohnt. Weiterhin ist für die Hefe festgestellt, daß sie Dinitrobenzol in Di-nitro-azoxy-benzol umformt. Befunden von Neuberg und Reinfurth (4) ist zu entnehmen, daß der Azoxykörper aus dem ersten Reduktionsprodukt, dem Nitrosonitrobenzol, durch Kondensation mit seiner nächsten Reduktionsstufe, dem Hydroxylamino-nitrobenzol, hervorgeht. Lüers und Mengelé haben beschrieben, daß sowohl das Monooxim als das Dioxim des Chinons phytochemisch desoxydiert werden, und zwar zu p-Aminophenol bzw. p-Phenyldiamin. Nach einem Befund von Maurer kann das Oxim der Brenztraubensäure auf biochemischem Wege in Alanin übergehen. Alle diese Tatsachen bekunden, daß der Hydroxylamin- bzw. Oxim-rest der biochemischen Verwandlung in die Aminogruppe zugänglich ist.

Die erwähnten physiologischen Reaktionen sind an organischen Abkömmlingen des Hydroxylamins vorgenommen. Es stand der Beweis aus, daß auch bei der Assimilation einfacher Nitrate ebenfalls die Hydroxylaminstufe wirklich durchlaufen wird. Ganz ähnlich wie für andere Fragen des intermediären Stoffwechsels hat auch hier die Methode der Abfangung neuerdings zu einem wichtigen Ergebnis geführt. J. Blom (6) ist es gelungen, in Kulturen von Bodenbakterien auf Nitraten Hydroxylamin in beträchtlichen Mengen durch Zugabe von Aceton anzureichern. Die Mikroorganismen greifen das Aceton nicht an und werden durch dasselbe auch nicht in nennenswerter Weise geschädigt. Das von ihnen erzeugte Hydroxylamin kann sich also vor der Weiterverarbeitung mit dem zugefügten Abfangmittel umsetzen, gemäß der Gleichung:  $HO \cdot NH_2 + OC(CH_3)_2 = H_2O + HON : C(CH_3)_2$ . Wenn die biologische Einwirkung der Erreger auf das salpetersaure Salz in den Kulturen abgelaufen ist, läßt sich das gebildete Acetoxim überdestillieren und als solches identifizieren. Es war Blom auch möglich, durch Hydrolyse des entstandenen

Acetoxims mit Säure und Fortkochen des Acetons das Hydroxylamin selbst nachzuweisen, und zwar mit der Reaktion von Gries (Oxydation des Hydroxylamins durch Jod zu salpetriger Säure und deren Überführung in einen Azofarbstoff), ferner durch die Probe von W. M. Fischer (Purpurfärbung beim Mischen mit Mangansulfat plus Ammoniumpolysulfid) sowie nach einem neuen Vorgehen als grell orangerotes p-Brombenzol-azo- $\alpha$ -naphthol, das beim Zusammenbringen von p-Brom-nitroso-benzol,  $\alpha$ -Naphthol und einem Magnesiumsalz mit Hydroxylamin in schwach alkalischem Medium entsteht.

Dieser Befund der biochemischen Entstehung von Hydroxylamin bei der Denitrifikation muß als einer der bedeutungsvollsten Beiträge zur Lehre von der Nitrat-assimilation gewertet werden. Man wird in Zukunft allgemein mit dem vorübergehenden Auftreten von Hydroxylamin zum mindesten in vegetabilischen Zellen rechnen müssen und gewinnt dadurch neue Erklärungsmöglichkeiten nicht allein für die Entstehung von Aminosäuren und Eiweißkörpern, sondern auch von zahlreichen anderen komplizierten Stickstoff-Verbindungen, die uns die pflanzliche Synthese in so reicher Auswahl beschert.

Auch für das große Gebiet der Nitrifikation eröffnen sich neue Ausblicke. Es fehlt nicht an Anhaltspunkten dafür, daß eine rein anorganische Oxydation von Ammoniak zu Hydroxyammoniak, d. i. Hydroxylamin, möglich ist. Beobachtungen über die anodische Oxydation bei der Elektrolyse von Ammoniumcarbonat sprechen in diesem Sinne. Namentlich aber gewähren wiederum zahlreiche Erfahrungen an organischen Stoffen beachtenswerte Hinweise (7). Primäre Amine lassen sich zu substituierten Hydroxylaminen, Oximen sowie Hydroxamsäuren [ $R \cdot CH_2 \cdot NH_2 \rightarrow R \cdot CH_2 \cdot NHOH \rightarrow R \cdot CH : NOH \rightarrow R \cdot C(OH)(NOH)$ ], sekundäre Amine zu disubstituierten Hydroxylaminen ( $R_1 \cdot R_2 NH \rightarrow R_1 \cdot R_2 NOH$ ) und tertiäre Amine zu Aminoxyden ( $R_1 R_2 N \rightarrow R_1 R_2 N : O$ ) oxydieren. Besonders die letztgenannte Körperklasse verdient in diesem Zusammenhang Interesse; denn einen ihrer Vertreter, das Trimethylaminoxyd, hat man wiederholt in tierischen Organen angetroffen (8), es scheint hier als Wasserstoffacceptor eine physiologische Aufgabe zu erfüllen. Nun leitet sich das Trimethylaminoxyd von der zuerst durch F. Haber (9) nachgewiesenen desmotropen Form des Hydroxylamins  $H_3N : O$  ab, so daß jedenfalls ein Hydroxylaminabkömmling als stabiles Naturprodukt vorkommt. Eine biochemische Entstehungsweise eindeutiger Hydroxylaminderivate ist in Versuchen von Ph. Ellinger (10) beschrieben; er konstatierte die Umformung von Acetanilid zu Acetyl-phenylhydroxylamin in tierischem Blut.

Die Zwischenstellung des Hydroxylamins bei den Prozessen der Nitrifikation und Ammonisierung ergibt sich auch aus Erfahrungen von Lipschitz (5); nach diesen erfolgt mit großer Geschwindigkeit eine oxydative Dismutation dieses Stoffes zu Ammoniak einerseits, zu freiem Stickstoff, Nitrit und Nitrat andererseits unter dem Einflusse des Blutfarbstoffs. Man kann sich vorstellen, daß eine ähnliche katalytische Vernichtung des Hydroxylamins seiner Ansammlung vorbeugt, die nur bei Gegenwart geeigneter Abfangmittel in den Zellen und Geweben geschieht.

[A. 94.]

## Literatur:

1. R. Willstätter u. A. Stoll, Unters. über die Assimilation der Kohlensäure, J. Springer, Berlin 1918.
2. Boussingault, Agronomie 1868. A. v. Baeyer, Ber. Dtsch. chem. Ges. 3, 68 [1870].

3. C. Neuberg u. M. Kobel, Abfangverfahren im Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden IV, Teil 1, S. 593 [1927].
4. C. Neuberg u. G. Gorr, Phytochem. Reduktionen, ebenda IV, Teil 1, S. 645 [1927].
5. W. Lipschitz, Ztschr. physiol. Chem. 109, 189 [1920], 146, 42 [1925].
6. J. Blom, Biochem. Ztschr. 194, 392 [1928].
7. V. Meyer-Jacobson, Lehrbuch, Bd. 1, S. 361, 365 u. 768 [1907].
8. A. Suwa, Chem. Ztbl. 1909, II, 460 u. 997. M. Henze, Ztschr. physiol. Chem. 91, 230 [1914]. D. Ackermann, K. Poller u. W. Linneweh, Ber. Dtsch. chem. Ges. 59, 2750 [1926].
9. F. Haber, Ber. Dtsch. chem. Ges. 29, 2444 [1896].
10. Ph. Ellinger, Ztschr. physiol. Chem. 111, 121 [1920].

## Über ein Benzol-Modell auf elektronentheoretischer Grundlage und die Substitutions-Gesetzmäßigkeiten.

Von Dr. M. ULLMANN, Berlin.

(Eingeg. 4. April 1928.)

Der Ausdrucksfähigkeit gewöhnlicher Formelbilder sind bei der Wiedergabe des chemischen und physikalischen Verhalten des Benzols und seiner Substitutionsprodukte Grenzen gesetzt. Daher wurden des öfteren räumliche Modelle aufgestellt, welche ein tieferes Ein dringen in die zu beobachtenden Verhältnisse ermöglichen sollten. Auch aus Betrachtungen über die Ladungsverhältnisse innerhalb des Moleküls und auf elektronentheoretischer Grundlage sind Benzolmodelle abgeleitet worden, welche viel zur Vereinheitlichung und Vertiefung der Benzolchemie beigetragen haben, ohne aber allgemeine, durchgehende Anwendung zu finden<sup>1).</sup>

Von einem Modell ist zu erwarten, daß sich aus ihm sowohl die chemischen wie auch die physikalischen Erscheinungen, welche das entsprechende Molekül charakterisieren, widerspruchlos ablesen lassen. Dabei soll und kann ein Modell selbstverständlich nicht ein genaues Abbild des inneren Aufbaus, des wirklichen Zustandes eines Moleküls abgeben; es soll aber eine Projektion der molekularen Verhältnisse auf mechanische Elemente darstellen und hierdurch unserem dreidimensionalen Vorstellungsvermögen näherbringen. Die Konstitution eines Modells stellt somit nur eine Fiktion dar, wie auch schon die Annahme von Elektronen nur einen fiktiven Charakter hat.

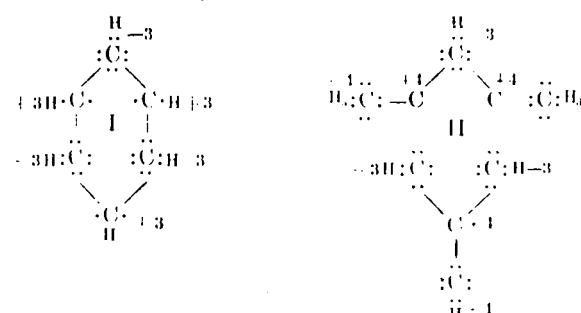
Auf Grund der Quantenmechanik von Born und Heisenberg oder der Wellenmechanik von Schrödinger ist von der Vorstellung eines bestimmten Ortes eines Elektrons, wie auch einer bestimmten Elektronenbahn abzusehen. Mit der Anzahl und der Lage der Elektronen eines Atoms oder Moleküls wird somit nur eine bestimmte Zustandsform, eine bestimmte Gleichgewichtslage verschiedener ineinander greifender Kräfte charakterisiert.

Im nachstehenden soll nun auf Grund elektronentheoretischer Überlegungen versucht werden, ein räumliches Modell des Benzols abzuleiten, welches trotz Beibehaltung eines inneren Zusammenhangs mit Modellen anderer organischer oder anorganischer Verbindungen die für den aromatischen Charakter des Benzols maßgebenden Faktoren widerspruchlos abzulesen gestattet und vor allem eine einfache Grundlage für die Substitutionsgesetzmäßigkeiten

<sup>1)</sup> Es ist hier nicht der Ort, des näheren auf die verschiedenen Benzolmodelle einzugehen, obgleich vorliegende Ausführungen viele Berührungspunkte mit neueren des öfteren mit Erfolg angewandten Vorstellungen über den Bau des Benzols besitzen. Vorstellungen, welche zum Teil unterbaut, vertieft, zum Teil weiter entwickelt werden, um eine einheitliche Grundlage zu schaffen, von welcher aus an eine systematische, vor allem auch experimentelle Durcharbeitung einzelner Gebiete gegangen werden soll. Nur auf einige neuere Arbeiten sei verwiesen: A. M. Berkenheim, Journ. Russ. phys.-chem. Ges. 49, II, 1 [1917]. D. Volland, Ber. Dtsch. chem. Ges. 52, 263 [1919]. J. Stiegartz, Journ. Amer. chem. Soc. 44, 1293 [1922]. T. M. Lowry, Journ. chem. Soc. London 123, 822 [1923]. M. Giua u. R. Petronio, Journ. prakt. Chem. 110, 289 [1925].

abgibt. Hierbei wird vorausgesetzt, daß das chemische und physikalische Verhalten einer Verbindung durch eine bestimmte Elektronenanordnung und durch die Lage der einzelnen Atome zueinander bedingt wird.

Das Benzolmolekül stellt ein Gebilde von sechs Kohlenstoffatomen mit je vier Valenzelektronen und von sechs Wasserstoffatomen mit einem Valenzelektron vor. Für diese 30 Elektronen folgt aus den allgemein beobachteten Regelmäßigkeiten der Elektronenverteilung<sup>2)</sup>, daß sie um je drei Kohlenstoffatome Edelgasachterschalen bilden, während für die drei dazwischenliegenden Kohlenstoffatome nur Zweierschalen übrig bleiben. Es ergeben sich somit drei Teilsysteme :C:<sup>3</sup>) der Ladung -4 und drei :C: der Ladung +2, und nach Hinzufügung der positiven Wasserstoffkerne zu jedem Kohlenstoffsystem die Teilsystemladungen -3



<sup>2)</sup> Es hat sich gezeigt, daß die Valenzelektronen möglichst stabile, d. h. energie-arme Gleichgewichtslagen um die positiven Zentren der zu einem Molekül zusammengetretenen Elemente einzunehmen suchen, daß sie Elektronenschalen, von welchen die sogen. Edelgasschalen die stabilsten sind, bilden. Aus dieser Tendenz zu bestimmten Gleichgewichtslagen und aus der Größe der Ladung, die ein Element nach Ab- oder Zu-wanderung von Valenzelektronen besitzt, ergeben sich dann die Gesetzmäßigkeiten der Elektronenverteilung innerhalb einer Verbindung. Im allgemeinen, wenn nicht allzu hohe Ladungsgegensätze vorliegen, wie es im Falle, wo mehrere Atome an eines angreifen, vorkommen kann, gibt jedes Element beim Zustandekommen einer Verbindung an rechts im periodischen System oder über ihm stehende Elemente Elektronen ab. Bilden Atome ein und desselben Elementes Ketten, so dürfte jedes zweite Atom eine Achterschale erreichen. -- Was das Verhalten des Wasserstoffes betrifft, so gibt er, außer bei den Elementen der ersten Gruppen des periodischen Systems, in jedem Falle sein Elektron an ein anderes Element ab, um sich hierauf selbst in eine Gleichgewichtslage zu diesem zu setzen, mit ihm ein in sich geschlossenes Teilsystem bildend, seine Selbständigkeit gleichsam aufgebend. (Um diese Verhältnisse augenfälliger zu machen, sind in den gebrachten Formelbildern die H-Kerne durch kleinere Drucktypen wiedergegeben.)

<sup>3)</sup> Es sei nochmals betont, daß die Annahme von einzelnen Elektronen nur fiktiven Charakter hat; ließe man diese Elektronenvorstellung fallen, so erschwere man sich nur den Weg, einmal quantitative Schlüsse aus Molekülmodellen abzuleiten.