

## Studie über den Zusammenhang von dielektrischer Polarisierung und pharmakologischer Wirkung<sup>1)</sup>.

Von Prof. Dr. K. W. ROSENMUND.

(Eingeg. 24. September 1935.)

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel.

Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus von Arzneimitteln wurde ursprünglich von rein chemischen Gesichtspunkten aus untersucht. Zahlreiche Arbeiten über den Zusammenhang von chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung geben hiervon Zeugnis.

Dieser chemischen Betrachtungsweise lag die Anschauung zugrunde, daß der Arzneistoff mit gewissen Zell- und Körperbestandteilen eine chemische Reaktion einging und daß die so bedingten Veränderungen für die Wirkung verantwortlich seien. Auch heute gibt es noch viele Chemiker, die die direkte Reaktion des Arzneimittels mit Körperstoffen für die hauptsächlichste Ursache der pharmakologischen Wirkung halten. Bedenkt man jedoch, daß viele Pharmaka verhältnismäßig indifferent sind, und prüft man, welche chemischen Reaktionen zwischen ihnen und Zellbestandteilen im Bereich der Möglichkeit liegen, so muß man zu der Überzeugung kommen, daß die rein chemischen Wirkungen nicht so häufig sind. Man versuchte daher, die Wirkung der Arzneimittel nicht ausschließlich ihrem chemischen Charakter, sondern vorzugsweise ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften zuzuschreiben. Da die physikalisch-chemischen Eigenschaften und Wirkungen eines Stoffes von seiner chemischen Konstitution abhängen, so sind zur Lösung des Problems der Arzneimittelwirkung zwei Fragen zu beantworten:

1. Wie beeinflußt die Konstitution die chemisch-physikalischen Eigenschaften eines Stoffes?
2. Wie hängt die pharmakologische Wirkung mit den chemisch-physikalischen Eigenschaften zusammen?

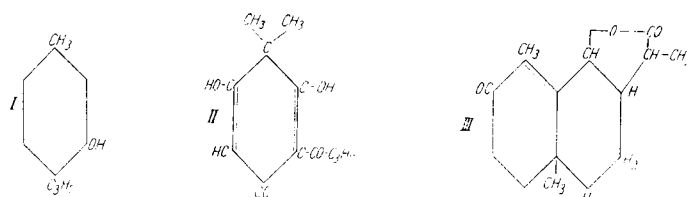
Die erste Frage steht zurzeit im Mittelpunkt der physikalisch-chemischen Forschung, die zweite wird von Chemikern, Physiologen und Pharmakologen bearbeitet, die die physikalisch-chemische Betrachtungsweise in den Vordergrund ihrer Untersuchungen stellen. Die bekanntesten Erfolge dieser Arbeitsrichtung sind verknüpft mit dem Narkoseproblem. Namen wie *Meyer-Overton* (Lipoidlöslichkeit), *I. Traube* (Oberflächenkräfte), *Warburg* (Adsorption), *Höber* (Permeabilität) weisen auf die verschiedenen Theorien hin, die zu seiner Deutung aufgestellt sind, sie zeigen aber durch ihre Vielheit, daß keine der Theorien eine endgültige Lösung gebracht hat. Ähnliches gilt auch von andern Versuchen, die Wirkung von Arzneimitteln zu erklären. Trotzdem haben diese Theorien durch ihren Inhalt und die Kritik, die sie herausforderten, Gedankengut von dauerndem Wert geschaffen, ohne welches ein Fortschritt auf diesem Gebiet nicht mehr denkbar ist.

Daß hier nur Teil- und keine Ganzerfolge zu verzeichnen sind, hat seine Ursache darin, daß jeder Stoff eine Mannigfaltigkeit von physikalisch-chemischen Wirkungen äußern kann und auch äußert, während man gewöhnlich nur eine oder wenige, besonders auffallende hinsichtlich ihres Anteils an der Wirkung verfolgte. Wie oft hat man z. B. die Oberflächenaktivität eines Körpers für seine Wirkung verantwortlich gemacht und wie oft festgestellt, daß Stoffe mit entgegengesetzter Wirkung die gleiche Eigenschaft der Oberflächenaktivität aufweisen?

Da man aber die überaus zahlreichen Möglichkeiten, mit denen ein Stoff in dem komplizierten System des lebenden Organismus sich äußert, nicht übersehen kann, so bedeutet das Herausheben einiger bestimmter Auswirkungen eine willkürliche Maßnahme, deren Erfolgswahrscheinlichkeit unsicher ist. Gewisse Aussichten, solche Willkür zu vermeiden, bieten sich, wenn man nicht nur einige zufällig beobachtbaren physikalisch-chemischen Wirkungen eines Stoffes hinsichtlich ihrer Bedeutung für das pharmakologische Problem betrachtet, sondern daneben auch die durch den Molekulaufbau gegebenen Eigenschaften berücksichtigt, welche die Ursachen aller dieser Äußerungen sind und durch welche alle diese Wirkungen überhaupt erst hervorgebracht werden. Es sind dies **die elektrischen Kräfte**, die nicht nur den Molekülverband zusammenhalten, sondern auch die Wechselwirkung zwischen den Molekülen verursachen. In der anorganischen Chemie sind es in erster Linie die elektrischen Ladungen der Ionen, die den wesentlichen Anteil am chemischen Geschehen haben, in der organischen Chemie treten an Stelle der Ionen hauptsächlich die elektrischen Eigenschaften der Moleküle, in erster Linie die permanenten und induzierten Dipole und die Dispersionseffekte. Diese Eigenschaften bestimmen die Löslichkeit und die Verteilung eines Stoffes zwischen mehreren Lösungsmitteln, sie sind die Ursache, wenn sich Solvate, Assoziate, lockere Anlagerungsverbindungen und Adsorbate bilden, und, da die eben genannten Zustände die Vorstufen für chemische Reaktionen bilden, so sind sie auch an den chemischen Vorgängen mitbeteiligt. Sie sind verantwortlich für die Oberflächenkräfte mit ihren zahlreichen Wirkungen besonders kolloidchemischer Art und beeinflussen somit das Zellgeschehen in maßgebender Weise. Dabei kann die Wirkung auf die einzelnen Zellkomplexe und Organe in verschiedener Weise in Erscheinung treten, da ja auch das Substrat an der Wirkung und das Milieu an der Wechselwirkung beteiligt sind.

In nachstehender Untersuchung über einige synthetische Antihelminthica kann gezeigt werden, daß Verbindungen von ähnlicher Konstitution und qualitativ und quantitativ sehr gleichen physikalisch-chemischen Äußerungen in ihrer Wirkung sehr verschieden sein können. Diese mit den bisherigen Mitteln nicht zu erklärenden Befunde lassen sich deuten, wenn man die Dipoleigenschaften der betreffenden Stoffe berücksichtigt.

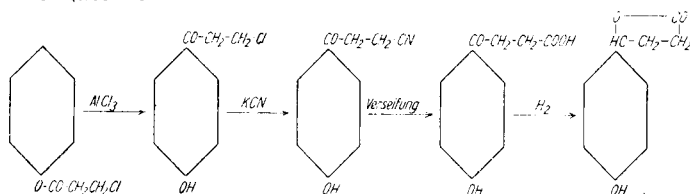
Wir kennen eine Anzahl von Stoffen, die sich durch ihre Wirkung gegenüber Eingeweidewürmern auszeichnen. Einige von diesen sind einfache Phenole wie das Thymol (I), andere Stoffe sind in dem vielfach angewandten Extractum filicis enthalten, von denen hier nur ein einfacherer Bestandteil, das Filicinsäurebutanon (II) erwähnt sei. Das bekannteste und am besten untersuchte Wurmmittel ist das Santonin (III).



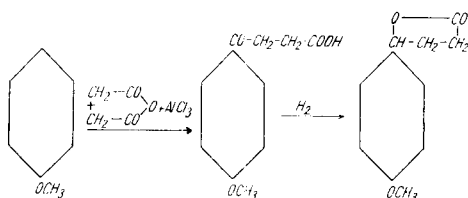
<sup>1)</sup> Nach einem Vortrag vor der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Berlin, im Dezember 1934.

Diese drei Verbindungen stellen drei Typen von wurmwidrigen Substanzen dar, solche von Phenolcharakter, dann Ketone, insbesondere Butyroketone, und schließlich Lactone. Es war die Vermutung gerechtfertigt, daß Verbindungen, welche alle drei der als wirksam erkannten Gruppen im Molekül enthielten, sich durch besonders gute Wirkung auszeichnen würden.

Über die Synthese dieser Verbindungen ist an anderer Stelle berichtet worden<sup>2)</sup>, sie soll daher nur angedeutet werden. Durch Behandeln von Phenolestern der  $\beta$ -Chlorpropionsäure mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzollösung entstehen durch Wanderung des Acylrestes in den Kern  $\beta$ -Chlorpropiophenone, die über die Cyan-propiophenone in  $\gamma$ -Ketosäuren übergeführt wurden. Diese lieferten bei der Reduktion der Ketogruppe I die Lactone



Noch einfacher lassen sich die entsprechenden Phenolätherlactone aus Phenoläthern, Bernsteinsäure-anhydrid und Aluminiumchlorid gewinnen.



Durch Variation der Phenole wurde so eine große Anzahl von Homologen zugänglich, deren Konstitution und Zusammensetzung sich ganz allmählich ändert und die infolgedessen ein ideales Material für Untersuchungen über den Zusammenhang von chemischem Aufbau und pharmakologischer Wirkung bildeten.

Die Ergebnisse der vor längerer Zeit von Prof. Baur im pharmakologischen Institut der Universität Kiel ausgeführten Untersuchungen bestätigten zunächst die Erwartungen bezüglich der Wirkung bei der Mehrzahl der untersuchten Körper, gleichzeitig ergaben sich aber auch Überraschungen.

Betrachten wir Tabelle 1, die einige besonders genau untersuchte Lactone enthält, so sehen wir neben stark wirksamen auch unwirksame. Klar ergibt sich, daß Verätherung des Phenolhydroxyls die Wirkung steigert, es zeigt sich aber auch, daß kein Zusammenhang zwischen der Wirkungsstärke des Lactons und des ihm zugrunde liegenden Phenols besteht. Denn Phenol ist als Desinfek-

Tabelle 1.

Lacton	Wirkung auf Bluteigel	Wirkung auf Askariden	Vergleich mit Santonin
Anisol-lacton ...	+	+	stärker
o-Kresoläther-lacton .....	+	+	„
Phenollacton ....	+	+	„
p-Kresollacton ..	+	+	schwächer
p-Kresoläther-lacton .....	+	+	„
m-Kresoläther-lacton .....	+	—	ohne Wirkg.
Thymollacton ...	—	—	„
Thymoläther-lacton .....	—	—	„

<sup>2)</sup> Rosenmund u. Schapiro, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 272, 313 [1934].

tionsmittel schwächer als Thymol und m-Kresol, aber das aus ihm hergestellte Lacton ist ein Antihelminthicum, während die Lactone aus m-Kresol und Thymol wirkungslos sind.

Besonders muß der Unterschied zwischen den chemisch so nahe verwandten Lactonen des o-, m- und p-Kresoläthers auffallen. o-Kresolätherlacton ist sehr stark wirksam, das m-Derivat wirkungslos. Hier hätte man feine Nuancen der Wirkung erwarten sollen, aber niemals derartige Differenzen.

Da Unterschiede im chemischen Verhalten nach dem, was man von der pharmakologischen Wirkung der drei Kresolhomologen und auch aus den eingangs erwähnten Gründen weiß, nicht für die Erscheinung verantwortlich zu machen sind, so soll zur Erklärung ihr verschiedenes physikalisch-chemisches Verhalten betrachtet werden.

Auf dem Wege von der Eintrittsstelle in den Organismus bis zum Ort der Wirkung verursacht der Arzneistoff eine Reihe von Veränderungen des bestehenden Zustandes, wobei zahlreiche Faktoren physikalisch-chemischer Art mit-sprechen wie Wasser- und Lipidlöslichkeit, Permeabilität der Grenzflächen, Adsorption und Oberflächenspannung, kolloidchemische und elektrische Vorgänge sowie weitere keineswegs übersehbare Wechselwirkungen.

Diese Äußerungen verursachen entweder unmittelbar oder durch sie ausgelöste Folgeerscheinungen — z. B. Hemmung oder Aktivierung von chemischen Prozessen — die pharmakologische Wirkung. Um das **physikalisch-chemische Verhalten unserer Lactone** kennenzulernen, prüften wir<sup>3)</sup> folgende uns wichtig erscheinenden Eigenschaften: Beeinflussung der Oberflächen- und Grenzflächen-spannung, der Permeabilität von Membranen, der Eiweißquellung sowie der Sol-Gel- und Gel-Sol-Umwandlung.

1. **Oberflächenspannung.** Alle Lactone erwiesen sich als oberflächenaktiv, indem sie sowohl die Oberflächenspannung des Wassers und der Ringerlösung als auch die Grenzflächen-spannung dieser Lösungen gegen Benzol verringerten. Die Wirkung wächst innerhalb der homologen Reihe mit Zahl und Länge der Seitenketten, Lactone mit verätherter OH-Gruppe sind oberflächenaktiver als solche mit freiem Hydroxyl. Da die Thymollactone die größte Oberflächenaktivität der Reihe besitzen, so hätte man von ihnen die größte Wirkung erwarten dürfen, falls die Oberflächenspannung einen maßgeblichen Einfluß auf die Wirkung hat. Die Thymollactone sind aber wirkungslos. Da, wie ein Vergleich der Tabelle 2 mit Tabelle 1 zeigt, keinerlei Beziehungen zwischen Oberflächenaktivität und Wirkungsstärke bestehen, so wird man einen direkten Einfluß der Oberflächenaktivität nicht annehmen können. Dies bestätigt die von Czank geäußerte Ansicht, daß Oberflächenaktivität nur eine Hilfseigenschaft ist, daß aber die eigentliche Wirkung andere Ursachen hat.

Tabelle 2.

Erniedrigung der Oberflächenspannung des Wassers durch äquimolekulare Lösungen der Lactone (c = 0,00075 g Mol je l) in Prozenten.

Phenollacton .....	1,3
Anisollacton .....	3,3
p-Kresollacton .....	7,9
p-Kresolätherlacton .....	8,5
m-Kresolätherlacton .....	8,8
o-Kresolätherlacton .....	9,2
Thymollacton .....	13,3
Thymolätherlacton .....	15,4

**Quellung:** Es wurde die Quellung von Casein und Gelatine in Wasser und Ringerlösung mit und ohne Zusatz der Lactone verglichen. Außer der Feststellung, daß Lactone mit freier OH-Gruppe die Quellung erhöhen und daß die Thymollactone in dieser Richtung am wirksamsten sind, ergaben sich für die gestellte Frage keine wesentlichen Befunde.

<sup>3)</sup> Dissertation Löwenberg, Kiel [1928].

Ähnlich wie bei der Oberflächenaktivität zeigen die Messungen, daß keine Beziehungen zwischen Quellbeeinflussung und Wirkung bestehen.

**Permeabilität.** Der Einfluß der Lactone auf die Permeabilität von Membranen wurde, da Versuche an lebenden Zellen nicht durchführbar waren, an frischer und getrockneter menschlicher Eihaut, durch welche Farbstoffe diffundierten, untersucht. Die durch die Membran gewanderte Farbstoffmenge wurde colorimetrisch gemessen. Als Farbstoffe wurden Methylenblau und gereinigte Auszüge aus roten Rüben verwendet. Die Permeabilität der Membran wurde in allen Fällen durch die Gegenwart von Lactonen erhöht, und zwar durch solche mit freier OH-Gruppe stärker als durch Phenolätherlactone. Es besteht zwar ein numerischer Zusammenhang zwischen Beeinflussung der Quellung und der Permeabilität, aber keinerlei Beziehung zwischen Wirkungsstärke und Permeabilität. So zeigten z. B. das stark wirksame Anisollacton und das unwirksame m-Kresolätherlacton einerseits, das stark wirksame o-Kresolätherlacton und das unwirksame Thymolätherlacton andererseits den gleichen Einfluß auf die Diffusion von Rübensaft und Methylenblau.

**Sol-Gel-Umwandlung:** Auch bei der Umwandlung von Gelatinesol in Gelatinegel und umgekehrt waren merkliche Unterschiede in der Wirkung der Lactone untereinander nicht festzustellen: Alle Lactone fördern die Gel-Sol- und hemmen die Sol-Gel-Umwandlung.

Die Zusammenfassung der Endbefunde ergab: Die Messung der Oberflächenaktivität der Lactone zeigt ein Bild, wie es früher bei den Narkoticis und erregenden Stoffen gefunden wurde. Damit ist erneut dargetan worden, daß das entgegengesetzte pharmakologische Verhalten bei der Klassen von Stoffen nicht aus ihren capillaren Eigenschaften abgeleitet werden kann, höchstens ihre Fähigkeit, in das Zellinnere zu dringen, wird dadurch erklärt. Dagegen läßt sich möglicherweise das unterschiedliche Verhalten beider Gruppen von wirksamen Stoffen — Narkotica lähmen, Lactone erregen — auf das entgegengesetzte Verhalten bei der Plasmaquellung und der Zellpermeabilität zurückführen. Denn das Verhalten der Lactone ist in diesen Beziehungen dem entgegengesetzt, das bei den Narkoticis gefunden wurde. Es ergibt sich ferner eine Erklärungsmöglichkeit für die Tatsache, daß die Erregung, welche die Lactone auslösen, später einer Lähmung Platz macht. Der normale Plasmazustand stellt für den Organismus ein Optimum dar. Wir müssen uns vor Augen halten, daß es der Gelzustand im Gegensatz zu den Lösungen ermöglicht, daß in Räumen von mikroskopischem Ausmaß sich verschiedene Reaktionen nebeneinander abspielen, ohne daß Mischung eintritt. Die Lactone rufen zunächst durch Steigerung der Permeabilität Erregung hervor, bei längerer Einwirkung aber wird das Gelgefüge gelockert, so daß die Reaktionen nicht mehr in der normalen Weise verlaufen. Die dadurch hervorgerufenen Störungen können sich in Lähmungserscheinungen äußern. Außer diesen Ergebnissen haben die vorstehenden Untersuchungen nichts zum Verständnis der unterschiedlichen Wirkung unserer Lactone beigetragen, denn die Hoffnung, diese durch Differenzen im physikalisch-chemischen Verhalten zu erklären, hat sich nicht erfüllt. Vielmehr ist das Problem durch die Feststellung des überaus gleichartigen Verhaltens der Lactone noch rätselhafter geworden.

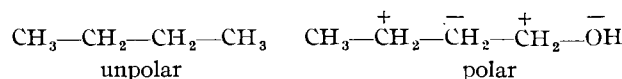
Es war gezeigt worden, daß von den drei Kresolätherlactonen das Orthoderivat außerordentlich wirksam, das Paraderivat von geringerer und das Metaderivat ohne Wirkung war. Ebenso wie chemisch Ortho- und Paraverbindungen in eine Gruppe und die Metaverbindung in eine andere Gruppe eingeordnet werden, so finden wir bei der pharmakologischen Zuordnung, daß Ortho- und Paralacton der wirksamen, das Metalacton der unwirksamen Gruppe angehören. Nach dem physikalisch-chemischen

Verhalten innerhalb der untersuchten Gebiete gehören sie aber zusammen. Dies deutet darauf hin, daß die physikalisch-chemische Betrachtung sich in falscher Richtung bewegte und im Fall der Lactonwirkung speziellere Gesichtspunkte mitsprechen, bei denen die Beziehungen von Molekül zu Molekül mehr in Rechnung gesetzt werden müssen, als dies bei Betrachtungen dieser Art bisher geschah.

Eingangs war darauf hingewiesen worden, daß der Einfluß der Dipolmomente auf das chemische und physikalische Geschehen nicht hoch genug einzuschätzen ist. Daß auch sehr schwache elektrische Kräfte in physiologischer Hinsicht stärkste Wirkungen auslösen können, beweist die Tatsache, daß chemisch so indifferente Stoffe wie Hexan und Heptan starke Entzündungen hervorzurufen vermögen, wenn sie auf die Haut wirken. Ohne auf die Deutung dieser Erscheinung näher einzugehen, sei betont, daß es sich hier um schwache elektrische Wirkungen zwischen Molekülen handelt, die wahrscheinlich auf den Dispersionseffekt zurückzuführen sind.

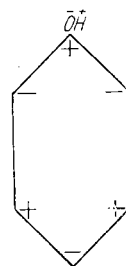
Bei der Anwendung der Dipoltheorie auf die Arzneimittelwirkung hat man es meist mit Molekülen der Kohlenstoffverbindungen zu tun, es soll daher noch einiges über die Ausbildung von **Polaritäten in organischen Molekülen**<sup>4)</sup> gesagt werden.

Kohlenwasserstoffverbindungen sind unpolar, durch Eintritt von Substituenten entstehen Dipolmoleküle:

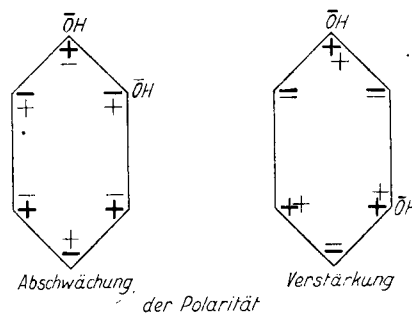


Wie in der Formel des polaren Moleküls angedeutet ist, induziert das negative Sauerstoffatom — Träger des Dipolmoments ist die OH-Gruppe — in dem benachbarten Kohlenstoffatom eine positive Ladung, und von dieser werden an den nachfolgenden Kohlenstoffatomen in alternierender Reihenfolge Ladungen induziert, deren Stärke jedoch mit der Entfernung schnell abnimmt.

Besonders ausgeprägt ist die Erscheinung der alternierenden Polaritäten bei den aromatischen Verbindungen, wofür als Beispiel das Phenol gegeben sei



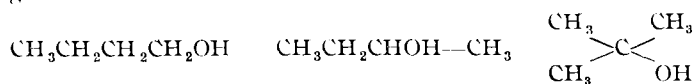
Bei Disubstitutionsprodukten werden sich die von den Substituenten ausgehenden Polaritäten überlagern und sich je nachdem verstärken oder schwächen (s. nachstehende Formeln).



Schließlich ist noch zu erwähnen, daß eine polare Gruppe im Molekül durch benachbarte Substituenten in ihrer Wirkung

<sup>4)</sup> Vgl. hierzu Näheres bei Werner „Über das elektrische Moment der Moleküle“, diese Ztschr. 43, 663 [1930].

mehr oder weniger geschwächt werden kann, wie z. B. aus der fallenden Reaktionsfähigkeit der drei Butylalkohole hervorgeht

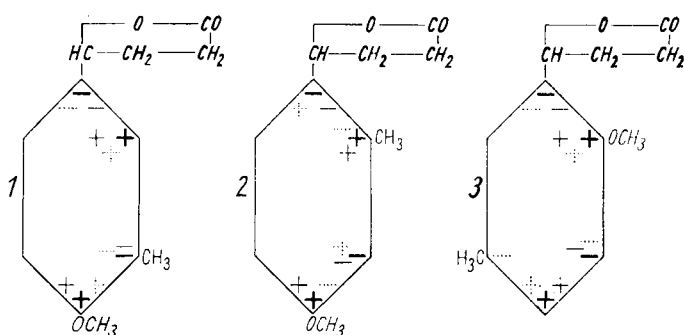


In dieser Richtung sinkt infolge der wachsenden sterischen Abschirmung der polaren Gruppe die Reaktionsfähigkeit des Butylalkohols.

Die bekannte sterische Hinderung ist eine Folge der Abschirmung polarer Gruppen.

Obige Theorie der alternierenden Polaritäten erlaubt in gewissem Umfange mannigfaltige Erscheinungen zu erklären, doch haften ihr noch ziemliche Mängel an, die man durch neue Betrachtungsweisen zu beheben bestrebt ist. In dem Maße wie dies gelingt, wird auch ihre Anwendung auf Probleme der Arzneimittelpolarität, die in nachstehendem versucht ist, immer erfolgreicher werden.

Betrachtet man nun die Verteilung der Ladungen in den drei Kresolätherlactonen, so erhalten wir folgende formelmäßige Darstellung:



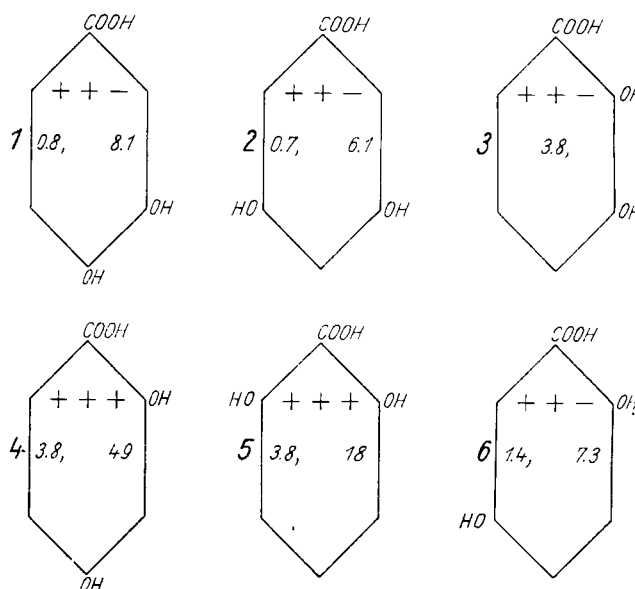
Aus ihr ergibt sich, daß die beiden wirksamen Lactone 1 und 3 die stärkste Polarität besitzen müssen<sup>5)</sup>, denn die durch die Substituenten durch das ganze Molekül induzierten Ladungen verstärken sich in allen Fällen, während bei dem unwirksamen Lacton 2 durch Überlagerung positiver und negativer Ladungen Schwächung eintritt. Bei dem am stärksten wirksamen Lacton 1 ist die stark polare Lactongruppe durch benachbarte Substituenten nicht behindert, während bei 2 und 3 sterische Abschirmung eine Schwächung bedingt.

Nach der Bedeutung, welche den Dipoleigenschaften eines Moleküls für seinen Einfluß auf die Umgebung zukommt, ist die Annahme, daß die unterschiedliche Polarität der Lactone im engen Zusammenhang mit ihrer Wirkung steht, nicht von der Hand zu weisen. Zum mindesten ist diesen Überlegungen der Wert einer Hypothese zuzuerkennen, die für gewisse rätselhafte Erscheinungen eine Erklärungsmöglichkeit bietet und im vorliegenden Falle Aussagen über den Wirkungsmechanismus machen läßt, die sonst nicht möglich wären.

Nach Ehrlich, dem Schöpfer der Chemotherapie, unterscheidet man bei einem physiologisch wirksamen Stoff Gruppen, die die Verankerung des Moleküls mit Organbestandteilen vermitteln, und solche, die an der eigentlichen Wirkung beteiligt sind. Man hat seine Ansichten nach Aufkommen der physikalisch-chemischen Betrachtungsweise abgelehnt, ist aber zurzeit geneigt, ihnen wieder Gültigkeit zuzuerkennen; die Betrachtungen über den Einfluß der Dipole im Molekül zwingen sogar dazu. Ehrlich nannte diese Gruppen haptophore und toxophore. Da es

erwiesen ist, daß in Lactonen die Lactongruppe die antihelmintische Wirkung bedingt, so wäre diese also die toxophore Gruppe. Vergleiche über die Wirkung verschiedener Lactone, insbesondere die Tatsache, daß Cyclohexyllacton ebenfalls antihelmintisch wirkt, deuten nun darauf hin, daß die Lactongruppe aber zugleich auch die haptophore Gruppe ist, denn der sehr schwach polare Cyclohexylrest dürfte kaum eine so große Feldwirkung hervorrufen, daß diese merklich in Erscheinung tritt. Hiernach würde das Lacton also mit seiner Lactongruppe am Nerven verankert werden und durch Induktion in diesem eine elektrische Ladung, somit Reizung hervorrufen.

Weiteres Material, das den Einfluß der Ladungsverteilung im Molekül auf die Wirkung zu beurteilen gestattet, bieten die isomeren Dioxybenzoesäuren, welche bezüglich der Hemmung, die sie auf die Hefegärung von Traubenzucker ausüben, systematisch untersucht sind<sup>6)</sup>. Die betreffenden Verbindungen sind nachstehend formelmäßig dargestellt. Dabei bedeutet das Zeichen + + +, daß sich die durch die drei Substituenten induzierten Ladungen verstärken, das Zeichen + + - bedeutet, daß sie sich schwächen. Die eingetragenen Zahlen bedeuten die Wirkungsstärke, wobei Phenol gleich 1 gesetzt ist. Die erste Zahl bezieht sich auf die Wirkung der Säure, die zweite auf die des Propylesters.



Wie man sieht, ist in den Fällen der Ladungsverstärkung die Wirkung wesentlich größer als in den Fällen der Schwächung mit Ausnahme von Nr. 3, wo die Wirkung größer als erwartet ist<sup>7)</sup>. Dies deutet darauf hin, daß, wie bereits erwähnt, die angewandte Betrachtungsweise noch recht roh ist. Man darf erwarten, daß die unter Heranziehung anderer Gesichtspunkte angestrebte Ausbildung der Theorie der Dipole solche Ausnahmen wird begründen können. Da aber in vorliegendem Falle von 6 Beispielen 5 der Theorie genügen, entsprechend 83%, so scheint ihre Brauchbarkeit bewiesen.

Bei unserer noch sehr geringen Kenntnis der feineren Elektronenverteilung im Molekül und der Unmöglichkeit der Voraussage, wie sich ein gegebenes Molekül gegenüber den mannigfaltigen Möglichen im Organismus verhalten wird, ist die praktische Anwendung der Theorie — soweit

<sup>5)</sup> Die  $\text{CH}_3$ -Gruppe wurde gelegentlich als elektronegativer angesehen. Nach neueren Anschauungen und vor allem wellenmechanisch muß sie als positiv betrachtet werden. Die pharmakologische Wirkung der 3 Lactone stellt einen zusätzlichen Beweis für die letztere Auffassung dar.

<sup>6)</sup> Sabalitschka, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **269**, 545 [1931].

<sup>7)</sup> Es ist wahrscheinlich, daß bei 3 die geringe Entfernung der beiden OH-Gruppen und der Carboxylgruppe, die leicht in Wechselwirkung treten können (Orthoeffekt), Anlaß zu der stärkeren Wirkung gibt.

es sich um Voraussagen handelt — zurzeit noch begrenzt auf solche Fälle, wo unter chemisch sehr ähnlichen Verbindungen eine rohe Auswahl getroffen werden soll.

Insofern liegen hier die Verhältnisse ähnlich wie bei unseren Kenntnissen über den Zusammenhang zwischen Dipolmoment und Reaktionsgeschwindigkeit, wo man ebenfalls nur bei solchen Verbindungen Vergleiche und Voraus-

sagen machen kann, die polare Atomgruppen mit ange-nähert gleicher Festigkeit der Elektronenbindung besitzen<sup>8)</sup>.

Tiefere Erkenntnisse hier werden sich zweifellos auch auf das Problem der pharmakologischen Wirkung auswirken. [A. 106.]

<sup>8)</sup> W. Hückel in *Debye*, Dipolmoment und chemische Struktur, Verlag S. Hirzel, 1929.

## VERSAMMLUNGSBERICHTE

### Tagung

#### der Mittel- und Ostdeutschen Chemiedozenten

am 19. und 20. Oktober 1935 in Halle.

Fr. Hein und H. Regler, Leipzig: „Optisch aktive Silberkomplexe.“

Es gibt eine Reihe von Komplexsalzen des Silbers, in welchen sich dieses koordinativ 4 zählig betätigt, und zwar unabhängig vom Wertigkeitszustand (1 bzw. 2), z. B.  $[\text{Ag}(\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_5)_4]\text{NO}_3$ ,  $[\text{Ag}(\text{dipyridyl})_2]\text{NO}_3$  u.  $[\text{Ag}(\text{C}_6\text{H}_5\text{N})_4]\text{S}_2\text{O}_8$ . Das Silber ähnelt also in dieser Beziehung seinen Atom-Homologen Cu, Au und Pd, Cd. Wie dort erhebt sich die Frage nach der Konfiguration, d. h. ob die Liganden plan bzw. räumlich gruppiert sind.

Zur Entscheidung geeignete Komplexsalze wurden mit Oxychinolin erhalten. Sie entsprechen der Formel  $[\text{Ag}(\text{Oxin})_2]\text{X}$  und erweisen sich als verhältnismäßig stabil. Selbst farblos gehen sie durch Säurebspaltung, z. B. mit Ammoniak, in eine intensiv gelbe Anhydrobase  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N} \cdot \text{O} - \text{Ag} \cdot \text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{N}]$  über, die umgekehrt durch Säureaddition ohne Änderung des Ag-Oxin-Verhältnisses wieder Salze vom ursprünglichen Typ liefert. Bei räumlicher, d. h. am wahrscheinlichsten tetraedischer Anordnung der Oxin-Liganden, die nach allem 2-zählig in ihren Komplexverbindungen auftreten, ergeben sich folgende Raumbilder:



Danach müssen die gewöhnlichen Salze racemische Gemische sein, die in bekannter Weise mittels optisch aktiver Säuren trennbar sein sollten. Es gelang in der Tat, mit hochgereinigter Brom-d-Camphersulfosäure verschieden drehende Fraktionen des Silberdioxin-Brom-Camphersulfonates herzustellen, deren spezifische Drehungen sich im Extremfall um mehr als  $10^\circ$  bei  $\pm 0,5^\circ$  Fehlerbreite unterschieden, und die sich (umfangreiche analytische Kontrolle) völlig identisch erwiesen. Damit dürfte die räumliche Lagerung der Liganden in Komplexen des 4 zähligen Silbers weitgehend gesichert sein. Eine optische Aktivität des vorliegenden Silberkomplexes ist nur bei tetraedischer Anordnung verständlich.

**Aussprache:** Gleu: Die meisten positiv 2 wertigen Ionen liefern Oxychinolin Komplexe mit 2 Molekülen Oxychinolin. Eine Ausnahme macht das 2 wertige Uranyl-Ion ( $\text{UO}_2$ ), das mit 3 Mol Oxychinolin gefällt wird. Die bisher unverstandliche Tatsache erklärt sich analog den vom Vortr. diskutierten Verhältnissen beim Silber, indem ein Übergang zur Koordinationszahl 6 erfolgt. Möglicherweise verhalten sich auch diese Uranyl-oxychinolin-Komplexe als Anhydrobasen. Die Salze müßten sich dann ebenfalls in optisch aktive Verbindungen aufspalten lassen. — Ruff: In Anbetracht dessen, daß die angenommene koordinative Zweiwertigkeit des Oxychinolins doch wohl noch einer Sicherung bedurfte, gewinnt der sie im vorliegenden Fall beweisende Nachweis der optischen Aktivität besondere Bedeutung.

W. Klemm, Danzig: „Das magnetische Verhalten von Verbindungen der höheren Übergangselemente, insbesondere von Molybdän-, Wolfram- und Rhenium-Verbindungen“<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Vgl. Klemm, „Die Bedeutung magnet. Messungen für chem. Fragen“, diese Ztschr. 48, 617 [1935].

H. Menzel, Dresden: „Natürlicher und künstlicher Kernit  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ “ (Unter Mitarbeit von H. Schulz und H. Deckert.)

Das Mineral Kernit (Rasorit), in Californien in ungeheuren Lagern erschlossen und seit 1928 zum allerwichtigsten Rohstoff der gesamten Borax- und Borsäureweltproduktion geworden, ist morphologisch wie chemisch höchst bemerkenswert. Monoklin kristallisierend, zeichnet sich Kernit durch ganz hervorragende Spaltbarkeit nach Basis und Orthopinakoid aus; beim Zerkleinern zerfasert er wie Asbest. Als 4-Hydrat Individuum fügt er sich nicht in das wohlstudierte System Biborat – Wasserdampf ein, läßt keinerlei genetische Zusammenhänge mit den anderen  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ -Hydraten erkennen und widersetzt sich hartnäckig seiner künstlichen Darstellung.

Über Dampfdruckpuffern von 60–75% relativer Feuchtigkeit bleibt Kernit nach vielen Monaten unverändert. Über  $\text{P}_2\text{O}_5$  oder thermisch bei 100–120° wird er zu einem kristallinen 2-Hydrat mit neuem Gitterbild abgebaut, reversibel, denn diese Abbaustufe läßt sich über genannten Dampfdruckpuffern bis zum Kernit, nicht aber darüber hinaus rückwässern. Gegenüber dem beim 10- bzw. 5-Hydrat-Abbau auftretenden amorphen 2-Hydrat sei dieses kristalline 2-Hydrat als Metakernit bezeichnet. Metakernit geht bei höherer Temperatur (160–180°) in amorphes 1-Hydrat über, nun aber irreversibel, denn letzteres wird von Wasserdampf über amorphes 2-Hydrat zu kristallinem 5- und weiter 10-Hydrat aufgebaut. Die (irreversible) 5-Hydrat-Bildung an Kernitoberflächen in feuchter Atmosphäre dürfte nicht über eine Reaktion Bodenkörper – Dampfphase, vielmehr auf dem Umweg über oberflächliche Kondensationshäute, also über gesättigte Lösung verlaufen, wie auch das instabile System Kernit + Lösung bei Zimmertemperatur bald das stabile 10-Hydrat oder metastabile 5-Hydrat — namentlich wenn mit solchem geimpft — auskristallisieren läßt.

Das „Chemische Zentralblatt“ verzeichnet bis heute noch keine geglückte Kernitsynthese; die amerikanische geologische Literatur (W. Schaller) berichtet über eine, überdies schwer reproduzierbare Darstellung winziger Kriställchen durch Wells, Washington (1930), unter engbegrenzter, komplizierter und langwieriger Arbeitsweise bei 150°, mit welchem Einzelversuch aber noch wenig Einblick in die Bildungs- und Stabilitätsbedingungen des Kernits gewonnen ist.

Nach manch vergeblicher Bemühung erhielten wir aus Systemen mit 4,5–6 Mol Bruttowasser, in verschlossenem Rohr etwa 20 h zwischen 130 und 140° erhitzt, schön ausgebildete, bis 2 mm große, morphologisch und röntgenographisch als Kernit erkannte Kristalle als Bodenkörper neben Lösung; und diese Kernitbildung aus 5-Hydrat in Gegenwart wäßriger Lösung ließ sich sowohl an wasserreicheren Ansätzen (über 10 Mol hinaus) wie auch bei tieferen Temperaturen, wenschon dann immer träger verlaufend, praktisch bis 84° verfolgen. Entstanden dabei freiwillig keine noch größeren Kristallindividuen, so gelang es, an die unregelmäßigen Begrenzungen von Spaltstücken aus natürlichem Kernit im Bildungsgebiet aus gesättigter Lösung geradezu modellmäßige künstliche Kristallflächen von cm-Dimensionen — darunter anscheinend einige am Mineral noch nicht beobachtete — anzuzüchten, deren kristallographische Auswertung im Gange ist.

Das stabile Existenzbereich des Kernits wurde durch Aufnahme seiner Löslichkeitspolytherme klargestellt: diese verläuft bis 60° hinab unterhalb des bisher als stabil geltenden 5-Hydrates, schneidet die 10-Hydrat-Kurve bei 57,5° (Übergang  $4 \rightleftharpoons 10$ -Hydrat), läßt sich aber zufolge rascher Bodenkörperumwandlung nicht streng ins metastabile Gebiet ver-