

durch die eine Art des Elektrotonus behindert wird (Galvanonarkose), während die andere Art des Elektrotonus den Erregungsübertritt in den Neuriten begünstigt (galvanischer Krampf). Da aber wieder die geschilderten Stromwirkungen an die Längsdurchströmung gebunden sind – bei *Querdurchströmungen* treten sie *nicht* ein – und Lähmung nur bei *absteigender*, Erregbarkeitssteigerung bzw. Krampf nur bei *aufsteigender* Stromrichtung beobachtet werden, so muß weiters auch eine *bestimmte Orientierung* der vom Strom beeinflussten Nervenzellen vorhanden sein; denn nur dann würde der jeweils maßgebliche Elektrotonus auch wirklich im Bereich des Ursprungskegels zu liegen kommen. Das Ergebnis der elektrophysiologischen Untersuchung des Zentralnervensystems mit dem galvanischen Strom muß daher einen *bestimmten Feinbau* zumindest im Rückenmark voraussetzen, der aus einer geordneten Aufeinanderfolge morphologisch polarisierter Elemente besteht. Da ein solcher anatomisch noch nicht nachgewiesen ist, wurde diese hypothetische Eigenschaft des Zentralnervensystems vom Verfasser vorläufig als «funktionelle Polarität des Rückenmarkes» bezeichnet¹.

VI.

Das letzte Ziel aller der vielfältigen Untersuchungen über elektrische Betäubung und elektrische Narkose, nämlich die Schaffung eines für Operationszwecke brauchbaren physikalischen, leicht steuerbaren Narkoseverfahrens, ist bis heute allerdings nicht erreicht worden; trotzdem haben Praxis und Theorie aus den einschlägigen Arbeiten reichen Gewinn buchen können. Die Anwendung frequenter Stromstöße hat zu einem wertvollen Betäubungsverfahren für Schlachttiere geführt und eine wirkungsvolle Therapie für Geistes-

¹ F. SCHEMINZKY, Pflügers Archiv 243, 439 (1940). – FR. u. FE. SCHEMINZKY, Riv. Biol. 31, 231 (1941). – F. SCHEMINZKY, Naturwissenschaften 31, 288 (1943).

krankheiten, die Elektroschockbehandlung, erstehen lassen; die Untersuchungen über die Wirkung des galvanischen Stromes ermöglichten die Entwicklung einer neuartigen Methode zur kurvenmäßigen Verfolgung des Wirkungsverlaufes zentral angreifender Pharmaka, das Stromdosisverfahren, und haben fundamentale Fragen nach der morphologischen Struktur des Zentralnervensystems zur Diskussion gestellt.

Summary

Electrical "narcosis" is produced both by repeated shocks (sinoidal alternating current, make—and—break shocks, rectangular shocks of a continuous current) and by constant galvanic current, when the current is allowed to flow through the central nervous system of mammals or men; in the case of the constant galvanic current the effect depends also on the *direction* of the current in the body. The analysis of the current-effects shows that repeated shocks *never* produce a paralysing effect similar to chemical narcosis and that the paralysis is caused only by the preceding maximal irritation of the central nervous system (demonstrated by the general muscular spasms). On the contrary a *real narcosis* is brought out by a constant galvanic current, which *descends* through the spinal cord of a mammal or a man; this effect is obtained without muscular spasms and is equivalent to the effect of chemical narcotics. An *ascending* galvanic current increases the central excitability and produces general muscular spasms, which are facilitated by analeptics and depressed by narcotics. This contrary variation of the central nervous systems' function, depending on the direction of the galvanic current, is only possible if there is a special micro-structure in the spinal cord of mammalians and men. We have not succeeded as yet in producing a physically easily variable narcosis by electrical methods, but many things of practical importance have been accomplished: the electrical stunning of cattle in the slaughter-houses, the electrical convulsant therapy of psychoses in humans, a new method for testing the effects, in respect to duration and depth, of drugs that stimulate or depress the nervous centers, a proof for the existence of special micro-structure in the central nervous system.

Die Biochemie der Chinone

Von OTTO HOFFMANN-OSTENHOF, Wien

II.

(Schluß)

Biochemische und pharmakologische Wirkungen der Chinone

Wir haben uns bisher bei der Besprechung der einzelnen Chinonderivate meist nur mit der spezifischen physiologischen Wirkung der einzelnen Stoffe beschäftigt. Außerdem gibt es aber noch allgemeinere biochemische und pharmakologische Wirkungen, die einer großen Anzahl von Chinonen gemeinsam sind.

Die Eiweißwirkungen der Chinone

Die Chinone haben gegenüber Eiweißstoffen eine gerbende Wirkung, die mit derjenigen des Formal-

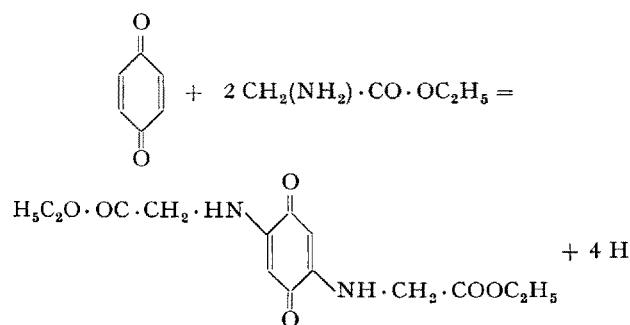
dehyds verglichen werden kann. In der Industrie macht man von dieser Eigenschaft des *p*-Benzochinons zur Gerbung spezieller Ledersorten Gebrauch. Zu einer größeren Verwendung von Chinon ist es allerdings noch nicht gekommen, da der hohe Preis einen ausgiebigeren Gebrauch verbietet. Meist wird die Chinongerbung in Kombination mit anderen Gerbstoffen vorgenommen¹.

Die gerbende Wirkung des Chinons dürfte auf Grund von Modellversuchen zwei verschiedene nacheinander

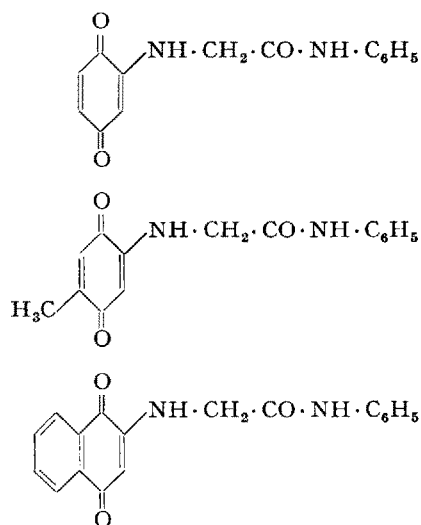
¹ Vgl. zu diesem Absatz O. GERNGROSS im Handbuch der Gerbereichemie (Herausgeber W. Graßmann), Wien 1939, II/2, und zwar S. 384ff.

verlaufende Prozesse einschließen: 1. die eigentliche primäre Chinongerbung unter Kupplung der Aminogruppen der Proteine mit dem Chinon, und 2. ein Sekundärprozeß, der nur bei alkalischer Reaktion verläuft. Dabei bilden sich polymere Oxychinone, die ohne chemische Veränderungen an das Proteinmolekül gebunden werden.

Zur Erklärung des Primärprozesses dienen folgende Befunde: E. FISCHER und H. SCHRADER¹ konnten schon vor längerer Zeit bei der Reaktion von Glykokolläthylester mit Chinon ein Diglykokollester-benzochinon nach untenstehender Formel erhalten:

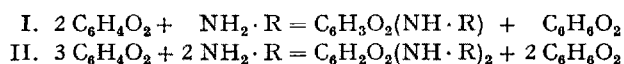


S. HILPERT und F. BRAUNS² untersuchten die Reaktion zwischen Glycinanilid und Chinonen und erhielten mit Benzochinon, Toluchinon und 1,4-Naphthochinon die folgenden Monoglycinanilidverbindungen:



Die letztgenannten Autoren führten auch Modellversuche zur Chinongerbung mit Benzochinon und Hautpulver durch. Aus der Menge des verbrauchten Chinons und der Menge des gleichzeitig gebildeten Hydrochinons läßt sich auf den Typus der Reaktion zwischen Chinon und dem Protein schließen. Tritt nur eine Aminogruppe in den Chinonkern, so muß sich für zwei angewandte Chinonmoleküle ein Molekül Hy-

drochinon in der Lösung bilden; wenn hingegen Disubstitutionsprodukte entstehen sollten, so müßten auf drei Moleküle Chinon zwei Moleküle Hydrochinon entstehen:



In saurem Medium, aber auch in alkoholischer Lösung, verlief die Reaktion eindeutig nach Typus I; in neutraler oder schwach essigsaurer Lösung war die gebildete Hydrochinonmenge sogar noch kleiner als in mineralaurer oder alkoholischer Lösung. Dies läßt sich dadurch erklären, daß, wie Versuche zeigten, das in neutraler Lösung gebildete Reaktionsprodukt imstande ist, Hydrochinon – vielleicht nach Art der Chinhydronbildung – zu binden. Aus den Modellversuchen kann man jedenfalls schließen, daß die rein chemische Reaktion zwischen Protein und Chinon in saurer, neutraler und alkoholischer Lösung nur nach Gleichung I vonstatten geht, also nur eine Aminogruppe mit einem Chinonmolekül reagiert.

In alkalischem Medium findet der eingangs erwähnte Sekundärprozeß statt; bei alkalischer Reaktion sind Chinone nicht beständig; es bilden sich polymere Oxychinone, die von der Haut langsam und vermutlich adsorptiv aufgenommen werden. Aber auch bei alkalischer Reaktion dürfte ein Teil der Chinongerbung nach Gleichung I verlaufen.

Durch einen Befund von THOMAS und FOSTER¹ wird es aber wahrscheinlich gemacht, daß außer den Aminogruppen auch noch andere Gruppen des Proteinmoleküls mit dem Chinon reagieren können. Die Autoren stellten fest, daß desaminiertes Hautpulver auch im sauren Bereich, wo die Bildung polymerer Oxychinone kaum vorkommen dürfte, imstande ist, mit Chinonen zu reagieren.

In jüngster Zeit haben R. KUHN und H. BEINERT² die Einwirkung von Chinon auf Cysteinester-chlorhydrat untersucht und die Bildung wohldefinierter heterozyklischer Kondensationsprodukte beschrieben. Es ist anzunehmen, daß gleichartige Reaktionen auch zwischen Chinonen und den freien SH-Gruppen der Proteine stattfinden können, womit die von THOMAS und FOSTER beschriebene Reaktion des Chinons mit desaminiertem Hauptpulver eine Erklärung findet. Bei der Chinongerbung dürfte allerdings die Reaktion mit den SH-Gruppen, entsprechend der geringen Anzahl dieser Gruppen verglichen mit den Aminogruppen, nur eine geringe Rolle spielen.

Die Eiweißwirkung der Chinone hat im übrigen, wie wir später sehen werden, nicht nur praktische Bedeutung für die Gerberei, sondern interessiert auch in

¹ E. FISCHER und H. SCHRADER, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 525 (1910).

² S. HILPERT und F. BRAUNS, Collegium 64 (1925).

¹² Exper.

¹ A. W. THOMAS und S. B. FOSTER, J. Amer. chem. Soc. 48, 489 (1926).

² R. KUHN und H. BEINERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 606 (1944).

biologischer Hinsicht, weil diese Wirkung vermutlich einen Teileffekt der toxischen und antibiotischen Wirkungen der Chinone bedingt.

Die Hemmung enzymatischer Prozesse durch Chinone

Chinone sind imstande, die Aktivität verschiedener Enzyme, und zwar sowohl solcher aus der Klasse der Desmolasen als auch einiger Hydrolasen zu hemmen. Diese Hemmungsreaktionen haben großes theoretisches Interesse, denn es kann angenommen werden, daß zwischen ihnen und verschiedenen pharmakologischen Wirkungen ein enger ursächlicher Zusammenhang besteht.

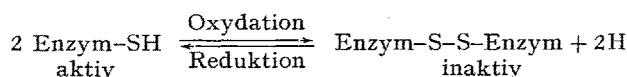
Unter den Hydrolasen, welche durch Chinone hemmbar sind, sind Urease und Papain näher untersucht worden. Schon J. H. QUASTEL¹ hatte gezeigt, daß *p*-Benzochinon imstande ist, die Aktivität von Urease stark zu hemmen. FISCHGOLD² hatte etwas später untersucht, ob diese hemmende Wirkung des Chinons in irgendeiner Beziehung zu dem Redoxpotential stehe, und hat nach Versuchen mit anderen redoxaktiven Systemen der Meinung Ausdruck gegeben, daß die Hemmreaktion spezifisch sei und die Aktivität der Urease durch Veränderungen des Redoxpotentials nicht verändert werde. Zur Klärung der Frage, ob zwischen der Fähigkeit der Chinone, die Ureaseaktivität zu hemmen und ihrer bakteriostatischen Wirkung ein Zusammenhang bestehe, wurde kürzlich am hiesigen Laboratorium³ eine Anzahl Benzochinon- und Naphthochinonderivate auf ihre hemmende Wirkung gegenüber der Harnstoffspaltung durch Urease untersucht. Die Ergebnisse zeigten, daß zwischen der Höhe des Oxydations-Reduktions-Potentials und der Stärke der ureasehemmenden Wirkung wohl gewisse Zusammenhänge zu bestehen scheinen; sie genügen aber nicht, um eine Gesetzmäßigkeit festzustellen. So hat das Naphthochinon-(1, 2) trotz vergleichsweise niedrigem Redoxpotential eine stärkere Hemmwirkung als viele Benzochinonderivate mit höherem Redoxpotential. Ein Zusammenhang zwischen der Ureasehemmung und der antibakteriellen Wirkung läßt sich nicht feststellen.

Ein interessanter Befund wurde dazu auch von PEARSON und SMITH⁴ mitgeteilt. Im Pansen von Wiederkäuern befinden sich bestimmte Bakterien, die imstande sind, *in vitro* mit Harnstoff als einziger Stickstoffquelle zu leben. Diese Symbionten spalten – vermutlich mit einem ureaseartigen Ferment – den Harnstoff in Ammoniak und Kohlensäure und können dann aus dem Ammoniak ihr eigenes Zellprotein aufbauen. Die Autoren untersuchten nun die Wirkung von *p*-Benzochinon auf das Wachstum dieser Pansen-

organismen; sie konnten feststellen, daß schon bei einer Konzentration von 1:100000 das Wachstum der Bakterien, also auch die Synthese von Protein, merklich gehemmt wurde. Bei höheren Konzentrationen überwog dann der Eiweißabbau durch ein chinonunempfindliches proteolytisches Enzym.

Ähnlich wie bei der Urease verhalten sich auch die verschiedenen Chinone gegenüber dem Papain. Schon BERSIN und LOGEMANN¹ stellten fest, daß *p*-Benzochinon imstande ist, die Eiweißspaltung durch Papain zu hemmen. Kurz darauf untersuchten HELLERMAN und PERKINS² die Hemmbarkeit der proteolytischen Wirkung des Papains durch Oxydationsmittel. Sie zeigten, daß die Inaktivierung des Papains durch Chinon (und andere Oxydationsmittel) eine reversible ist, und durch Reduktionsmittel wie H₂S oder organische SH-Verbindungen rückgängig gemacht werden kann. Aus dem gleichen Grund wie bei der Urease wurde kürzlich von HOFFMANN-OSTENHOF und BIACH³ eine Versuchsreihe über die Wirkung verschiedener Benzochinone und Naphthochinone gegenüber der Papainaktivität durchgeführt. Die Verhältnisse entsprachen weitgehendst den bei der Urease vorgefundenen.

Die Übereinstimmung zwischen der Hemmbarkeit von Urease und Papain durch Chinone läßt sich dadurch erklären, daß der Wirkmechanismus der Hemmung ein ähnlicher sein muß. Die Erklärung dürfte darin zu suchen sein, daß sowohl Papain als auch Urease Thiolgruppen im Enzym besitzen, die für die Wirkung notwendig sind und durch Chinone zu Disulfidgruppen oxydiert werden oder mit den Chinonen Additionsverbindungen bilden. Andere Oxydationsmittel wirken sehr ähnlich. Wir können uns nach HELLERMAN und PERKINS den Oxydationsvorgang folgendermaßen veranschaulichen:



Diese Formulierung erklärt die Tatsachen gut, wenn man davon absieht, daß die Übereinstimmung zwischen Höhe des Redoxpotentials und Stärke der Enzymhemmung nicht sehr befriedigend ist. Eine Erklärung für diese Abweichungen, die wir übrigens bei der Bildung des Methämoglobins durch Chinone in ähnlicher Form wiederfinden werden, liegt vielleicht in der Bildung der genannten Additionsverbindungen, die wir uns analog der von Chinon mit Cysteinester gebildeten vorstellen müssen.

Der Einfluß von Chinonen auf die Wirkung anderer Hydrolasen ist noch nicht eingehend untersucht worden. Am hiesigen Laboratorium durchgeführte Vor-

¹ J. H. QUASTEL, Bioch. J. 27, 1116 (1933).

² H. FISCHGOLD, Bioch. J. 28, 10 (1934).

³ O. HOFFMANN-OSTENHOF und W. H. LEE, Mh. Chem. 76, 180 (1946).

⁴ R. M. PEARSON und J. A. B. SMITH, Bioch. J. 37, 142, 148, 153 (1943).

¹ T. BERSIN und W. LOGEMANN, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 220, 209 (1933).

² L. HELLERMAN und M. E. PERKINS, J. biol. Chem. 107, 241 (1934).

³ O. HOFFMANN-OSTENHOF und E. BIACH, Exper. 2, 405 (1946); Mh. Chem. (im Druck).

versuche scheinen zu zeigen, daß das Pepsin völlig chinonunempfindlich ist, während die dem Papain nahestehende Hefeproteinase sich ähnlich wie das Papain selbst verhält. Azetylcholinesterase wird von Chinonen stark gehemmt, während Zooamylasen durch manche Chinonderivate sogar aktiviert zu werden scheinen.

Über die Hemmwirkung von Chinonen auf Desmolasen ist schon verhältnismäßig viel gearbeitet worden. H. WIELAND und Mitarbeiter konnten feststellen, daß *p*-Benzochinon eine größere Anzahl von Dehydrasen, und zwar die Bernsteinsäuredehydrase aus dem tierischen Muskel¹, die Aldehyddehydrase der Milch², ein Alkohol dehydrierendes Fermentsystem von *Acetobacter peroxydans*³ sowie ein Alkohol dehydrierendes Enzymsystem der Hefe⁴ zu hemmen imstande war. Nicht gehemmt wurde durch *p*-Benzochinon das dehydrierende System der Essigsäurebakterien. Alle diese Versuche wurden nur mit *p*-Benzochinon durchgeführt; andere Chinone wurden nicht geprüft. Es ist anzunehmen, daß die Wirkungshemmung dieser Dehydrasen durch Chinon auf der Veränderung des Oxydations-Reduktions-Milieus beruht.

ALEXEJEW und RUSSINOWA⁵ konnten schon 1928 zeigen, daß die Wirkung der Blutkatalase durch *p*-Benzochinon gehemmt wird. HOFFMANN-OSTENHOF und BIACH⁶ haben den Einfluß einer Reihe von Chinonderivaten auf die Blutkatalasewirkung untersucht und auch bei diesem Ferment weitgehende Parallelen mit den Wirkungen derselben Chinone auf Urease und Papain gefunden. Die Ähnlichkeit scheint aber doch nur eine zufällige zu sein⁷.

KUHN und BEINERT⁸ konnten vor kurzem die Hemmung von Carboxylase durch *p*-Benzochinon beobachten; die beiden Forscher haben, wie WALLENFELS⁹ berichtet, diese Inhibitorwirkung durch verschiedene Chinonderivate geprüft, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen Enzymhemmung und antibiotischer Aktivität festzustellen. Die erhaltene Wirkungsreihe ist stark von denjenigen verschieden, die HOFFMANN-OSTENHOF und Mitarbeiter bei Papain, Katalase und Urease erhalten haben, was darauf schließen läßt, daß der Mechanismus der Carboxylasehemmung wahrscheinlich ein anderer ist als derjenige bei den drei genannten Enzymsystemen.

Nach WALLENFELS ist auch die α -Ketonoxydase (Pyruvodehydrase), die die dehydrierende Spaltung

der Brenztraubensäure zu Essigsäure und CO₂ katalysiert, stark chinonempfindlich. Dieses Enzym wird von verschiedenen Mikroorganismen, insbesondere von Gonokokken, Staphylokokken und Streptokokken, produziert.

H. SÜLLMANN¹ hat schließlich festgestellt, daß die seinerzeit in Leguminosensamen aufgefunden Lipoxydase ebenfalls von *p*-Benzochinon gehemmt wird. Dieses Enzym katalysiert die aerobe Oxydation von ungesättigten Fettsäuren und deren Estern und kommt in verschiedenen Teilen einer Anzahl von Pflanzen vor.

Die antimitotische Wirkung der Chinone

Vor kurzer Zeit berichteten R. MEIER und M. ALLGÖWER² über die Wirkung von Chinonen auf die Zellteilung bei Hühnerherzfibroblasten-Kulturen. Der Einfluß der Chinone ist in mancher Hinsicht mit dem des Colchicins, das ja die klassische Substanz mit antimitotischer Wirkung darstellt, zu vergleichen. Nach der Beschreibung der Autoren sind aber doch einige tiefgreifende Unterschiede im Effekt der Chinone und des Colchicins festzustellen. Bei der durch Chinone verursachten Mitosehemmung scheint es sich nicht um eine Reaktion mit einem einheitlichen Wirkmechanismus zu handeln; es wurde nämlich bei höheren Chinonkonzentrationen (1:1000 bis 1:10000) eine allgemeine Zelltoxizität beobachtet, bei der die Zellen fast sofort unter Ruhekernpyknose und starker Protoplasmaschädigung absterben. Bei niedrigeren Konzentrationen sind die Wirkungen denjenigen des Colchicins sehr ähnlich. Die allgemeine Zelltoxizität bei höheren Konzentrationen ist eine spezifische Wirkung der Chinone, die bei anderen Mitosegiften bisher noch nicht beobachtet wurde. Es ist m. E. wahrscheinlich, daß es sich hier um eine Eiweißwirkung handelt, also eine chemische Einwirkung der Chinone auf die Zellproteine.

Analoge Versuche wurden von LEHMANN³ und HUBER⁴ mit Benzochinon und α -Naphthochinon an Eiern von *Tubifex* durchgeführt. Der Verlust der Teilungsfähigkeit der Zellen ist bei den Vergiftungen durch Chinone nicht durch Verschwinden oder Deformation der Zellkerne wie beim Colchicinschock begleitet, sondern diese bewahren mehr oder minder ihr normales Aussehen.

Die antibakteriellen Wirkungen der Chinone

Schon 1913 stellte E. A. COOPER⁵ eine stark antibakterielle Wirksamkeit des *p*-Benzochinons fest, die diejenige der Phenole oder auch des Hydrochinons übertrifft. MORGAN und COOPER⁶ untersuchten dann die

¹ H. WIELAND und K. FRAGE, Liebigs Ann. Chem. 477, 1 (1929). — H. WIELAND und A. LAWSON, *ib.* 485, 193 (1931).

² H. WIELAND und W. MITCHELL, *ib.* 492, 156 (1932).

³ H. WIELAND und H. J. PISTOR, *ib.* 535, 205 (1938).

⁴ H. WIELAND und O. B. CLAREN, *ib.* 509, 182 (1934).

⁵ A. ALEXEJEW und K. RUSSINOWA, Bull. Inst. Rech. biol. Perm. 6, 425 (1928).

⁶ O. HOFFMANN-OSTENHOF und E. BIACH, Mh. Chem. 76, 319 (1947).

⁷ O. HOFFMANN-OSTENHOF, Exper. 3, 152 (1947).

⁸ R. KUHN und H. BEINERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 904 (1943).

⁹ K. WALLENFELS, Chemie 57, 1 (1945).

¹ H. SÜLLMANN, Helv. chim. acta 26, 2253 (1943).

² R. MEIER und M. ALLGÖWER, Exper. 1, 57 (1945).

³ F. E. LEHMANN, Rev. suisse Zool. 52, 342 (1945).

⁴ W. HUBER, *ib.* 52, 354 (1945).

⁵ E. A. COOPER, Bioch. J. 7, 186 (1913).

⁶ G. T. MORGAN und E. A. COOPER, *ib.* 15, 587 (1921); J. Soc. chem. Ind. 43, T. 352 (1924).

Wirkung verschiedener Chinone auf Bakterienkulturen und beobachteten, daß das bakterizide Vermögen mit dem Aufstieg in der homologen Reihe geringer wird, während bei den Phenolen die Kresole und insbesondere das Thymol stärker bakterizid wirksam sind als das unsubstituierte Phenol. Dagegen zeigen Halogenderivate des Benzochinons stärkere antibakterielle Wirksamkeit als dieses selbst. Das β -Naphthochinon ist stärker aktiv als sein α -Isomeres. Es zeigte sich, daß organische Flüssigkeiten, wie Peptonbrühe, Harn oder Rinderserum, die antibakterielle Wirkung sehr stark hemmen, weshalb nach Ansicht der Autoren Chinone als Desinfektionsmittel nicht in Frage kommen. COOPER und Mitarbeiter¹ versuchten auch den Wirkungsmechanismus des antibakteriellen Vermögens zu erforschen und nahmen auf Grund von Modellversuchen an, daß die Reaktion der Chinone mit Eiweißstoffen und insbesondere mit Aminosäuren für die bakterizide Wirkung verantwortlich sei.

Scheinbar angeregt durch die Entdeckung der bakteriostatischen Wirkung des Penicillins wurden in den letzten Jahren die zahlreichen Substanzen, die von RAISTRICK und Mitarbeitern in den Kulturflüssigkeiten von verschiedenen Schimmelpilzen entdeckt worden waren, auf ihre Wirksamkeit gegenüber Bakterien untersucht. OXFORD und RAISTRICK² prüften die Hemmeffekte der Benzochinonderivate Fumigatin, Spinulosin und Citrinin, über welche im ersten Teile dieser Arbeit schon berichtet wurde, auf *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae* und *Bacillus anthracis*, und konnten feststellen, daß Fumigatin und Citrinin recht starke antibakterielle Wirksamkeit zeigen, während die Aktivität des Spinulosins eine bedeutend geringere ist. In einer weiteren Arbeit untersuchte OXFORD³ die antibakterielle Wirkung einer größeren Anzahl von synthetischen Derivaten des Benzochinons auf *Staphylococcus aureus*. Wir entnehmen seiner Veröffentlichung auszugsweise die Tabelle III, die uns über die unterschiedliche Aktivität der verschiedenen Benzochinonderivate Aufschluß gibt.

Auf Grund von Tabelle III lassen sich folgende Beziehungen ableiten. 1. Unter den geprüften Chinonderivaten nimmt das Fumigatin eine mittlere, das Spinulosin eine sehr niedrige Stellung bezüglich ihrer Wirkung ein, d. h. die natürlichen Produkte werden von manchen synthetischen Chinonderivaten weit übertroffen. 2. Hydroxyleinführung in das Molekül bewirkt geringere Wirksamkeit; Methoxylgruppen steigern dagegen die Aktivität. Die meisten stark wirksamen Chinone sind Derivate von 4-Methoxy-toluchinon oder Dimethoxychinonen. 3. Die Annahme

von COOPER (*l. c.*), daß eine Reaktion der Chinone mit Eiweißkörpern bzw. deren Abbauprodukten, den Aminosäuren, für den antibakteriellen Effekt der Chinonderivate verantwortlich zu machen sei, wird durch die Tatsache widerlegt, daß gerade die höchstwirksamen Substanzen eine nur geringe Tendenz zeigen, mit Aminosäuren oder Eiweißstoffen Verbindungen einzugehen.

Tabelle III

Totalhemmende Konzentration verschiedener Benzochinonderivate auf *Staphylococcus aureus* in Glukose-Peptonwasser

| Substanz | <i>Staphylococcus aureus</i> Nr. 3570 | |
|--|--|---------|
| | 1 Tag (1 Teil in) | 2 Tage |
| <i>p</i> -Benzochinon | 12 000 | 12 000 |
| Toluchinon | 10 000 | 10 000 |
| 4-Methoxy-toluchinon | 400 000 | 200 000 |
| 4-Oxy-toluchinon | 33 000 | 12 000 |
| 2, 5-Dimethoxy-benzochinon . | 100 000 | 50 000 |
| 2, 5-Dioxy-benzochinon . . . | 10 000 | |
| 2, 6-Dimethoxy-benzochinon . | 270 000 | 48 000 |
| 4, 6-Dimethoxy-toluchinon . . | 600 000 | 300 000 |
| 4-Oxy-6-methoxy-toluchinon . | 10 000 | 10 000 |
| 6-Oxy-4-methoxy-toluchinon . | 150 000 | 100 000 |
| 4, 6-Dioxy-toluchinon | 10 000 | |
| 3-Oxy-4-methoxy-toluchinon (Fumigatin) | 30 000 | 20 000 |
| 3, 6-Dioxy-4-methoxy-tolu- chinon (Spinulosin) | 6 000 | 6 000 |
| Trimethoxy-toluchinon (Spi- nulysin-trimethyläther) . . | 400 000 | 200 000 |

Ähnliche Versuche wie die von OXFORD mit Benzochinonderivaten durchgeführten, stellte E. F. MÖLLER¹ mit einer Anzahl von Naphthochinonderivaten an. Wir geben ebenfalls auszugsweise seine Resultate in Tabelle IV wieder.

Tabelle IV ist, wie man schon aus dem Wert für das Fumigatin ersieht, nicht ohne weiteres mit der Tabelle III vergleichbar. Die Naphthochinonderivate wurden von MÖLLER an einem anderen Stamm von *Staphylococcus aureus* geprüft als derjenige, den OXFORD verwendete. Außerdem arbeitete OXFORD mit Glukose-Peptonwasser, während MÖLLER seine Versuche auf synthetischem Medium durchführte. Besonders die letzte Tatsache fällt ziemlich ins Gewicht. Nach einer Arbeit von OXFORD² vermindert der Peptongehalt der Nährlösung die bakteriostatische Wirkung von Chinonen beträchtlich. Deshalb ist anzunehmen, daß die von MÖLLER gefundenen Werte auf Peptonwasser-Glukose eine bedeutende Verminderung erfahren würden. Im übrigen finden wir auch bei den

¹ E. A. COOPER und S. D. NICHOLAS, J. Soc. chem. Ind. 46, T. 59 (1927). – E. A. COOPER und R. B. HAINES, Bioch. J. 23, 4 (1930).

² A. E. OXFORD und H. RAISTRICK, Chem. Industry 61, 128 (1942). – H. RAISTRICK und G. SMITH, ib. 60, 828 (1941). – A. E. OXFORD, ib. 61, 49 (1942).

³ A. E. OXFORD, ib. 61, 189 (1942).

¹ Zit. bei K. WALLENFELS, Chemie 57, 1 (1945).

² A. E. OXFORD, Bioch. J. 36, 438 (1942).

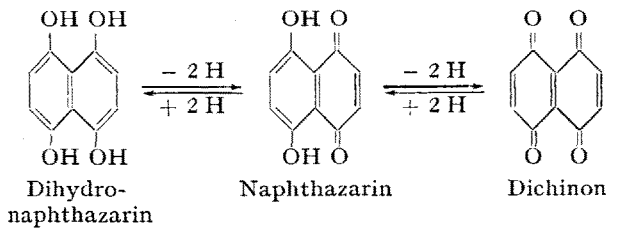
Naphthochinonen ähnliche Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung wie bei den Benzochinonen, was auf einen gemeinsamen Wirkungsmechanismus schließen läßt.

Tabelle IV

Totalhemmende Konzentration verschiedener Naphthochinonderivate auf *Staphylococcus aureus* in synthetischem Medium

| Substanz | <i>Staphylococcus aureus</i> Sg. | |
|---|----------------------------------|-------------------------------|
| | 2 Tage | 4 Tage |
| | (1 Teil in) | |
| 2-Oxy-naphthochinon (Lawson) | 31 000 | 31 000 |
| 2-Methoxy-naphthochinon . . | 15 000 | 15 000 |
| 5-Oxy-naphthochinon (Juglon) | 250 000 | 250 000 |
| 2-Oxy-3-methoxy-naphtho- chinon | 30 000 | 15 000 |
| 2,3-Dimethoxy-naphtho- chinon | 4 000 000 | 1 000 000 |
| 2-Methyl-5,8-dioxy-naphtho- chinon | 7 700 000 | 2 000 000 |
| 2-Methoxy-5,8-dioxy-naphtho- chinon | 1 000 000 | 25 000 |
| Shikonin | 2 000 000 | 1 000 000 bis 2 000 000 |
| 2-Brom-5,8-dioxy-naphtho- chinon | 125 000 | 31 000 |
| 2-Äthyl-3-methoxy-5,8-dioxy- naphthochinon | 125 000 | 31 000 |
| 2-Äthyl-3,7-dimethoxy-5,8- dioxy-naphthochinon . . . | 500 000 | 62 000 |
| β-Naphthochinon | 125 000 | 15 000 |
| Fumigatin | 59 000 bis 500 000 | 59 000 |

Auffallend ist, daß die Derivate des Naphthazarins (5,8-Dioxynaphthochinon) eine besonders starke Aktivität zeigen. Das 2-Methylnaphthazarin ist das stärkst wirksame Präparat unter allen geprüften Chinonen. Es ist möglich, daß dies mit der Fähigkeit der Naphthazarinderivate, sich leicht zu Dichinonen oxydieren zu lassen, also zwei verschiedene Oxydations-Reduktions-Systeme zu vereinen, zusammenhängt.



Das neuentdeckte, schon im ersten Teil beschriebene Javanicin¹, das die stärkste antibiotische Wirkung

¹ H. R. V. ARNSTEIN, A. H. COOK und M. S. LACEY, *Nature* 157, 333 (1946).

gegen Tuberkelbazillen haben soll, ist auch ein Naphthazarinderivat, das eine Azetonylgruppe als Substituenten trägt, wodurch es besonders lipoidlöslich sein dürfte. Vielleicht erklärt das seine Aktivität gegenüber säurefesten, mit einer Wachsschicht umgebenen Mikroorganismen.

WALLENFELS¹ stellt der Annahme von COOPER, daß eine Eiweißwirkung der Chinone für deren antibakterielles Vermögen verantwortlich sei, eine eigene Theorie gegenüber. Nach ihm erscheint es wahrscheinlich, daß diese Wirkung die Folge der Hemmung irgendeines bakteriellen Enzymsystems ist, das für den Stoffwechsel der Mikroorganismen unbedingt notwendig ist. Er denkt dabei an die Carboxylase oder ein verwandtes System, wobei er sich auf schon erwähnte Versuche von KUHN und BEINERT (bei WALLENFELS zit.) beruft. Die Übereinstimmungen erscheinen aber nicht sehr überzeugend. HOFFMANN-OSTENHOF und Mitarbeiter haben, wie schon im Abschnitt über Fermentwirkungen beschrieben, analoge Versuche an weiteren chinonempfindlichen Fermentsystemen, die in Bakterien vorkommen (Urease, Katalase und Papain), durchgeführt; die erhaltenen Wirkungsreihen zeigen aber keinerlei Übereinstimmung mit den antibakteriellen Wirkungsreihen, so daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Hemmung dieser Fermente und dem antibiotischen Effekt fast ausgeschlossen erscheint. Immerhin ist mit diesen Versuchen die Hypothese von WALLENFELS noch nicht widerlegt; es ist durchaus möglich, daß die Hemmung eines noch nicht auf Chinonhemmung untersuchten, bei Bakterien lebenswichtigen Enzymsystems – z. B. die Pyruvodehydroase oder eine der von WIELAND als chinonempfindlich erkannten, aber noch nicht gründlich untersuchten Dehydroasen – die antibakterielle Wirkung bedingt.

Neueste amerikanische Arbeiten² halten es für wahrscheinlich, daß der antibiotische Wirkungsmechanismus der Chinone durch die Blockierung von SH-Gruppen in Fermenten und in für das Wachstum wichtigen Metaboliten bedingt ist. Dies wird dadurch zu beweisen versucht, daß Cystein und ähnliche Substanzen, im Überschuß dem Nährsubstrat zugesetzt, die Chinoneffekte aufzuheben imstande sind. Sicherlich spielt der geschilderte Mechanismus bei der Chinonwirkung eine gewisse Rolle; maßgebend dürfte er aber nicht sein, denn sonst wäre zu erwarten, daß die Wirkungsreihen gegenüber dem Bakterienwachstum und gegenüber Urease und Papain, bei welchen Enzymen die Wirkung auf die SH-Gruppen tatsächlich die einzige sein dürfte, gleichartig wären, was nicht der Fall ist.

Um auch vom biologischen Standpunkt aus diese Fragen besser zu beleuchten, wurden am hiesigen Labo-

¹ K. WALLENFELS, *Chemie* 57, 1 (1945).
² C. J. CAVALITO, *J. biol. Chem.* 164, 29 (1946). – C. A. COLLWELL und M. MCCALL, *J. Bacteriol.* 51, 659 (1946).

ratorium¹ Modellversuche über die Wirkung von Chinonen auf niederorganisierte Tiere und auch auf Pflanzen durchgeführt. Als Modellorganismen dienten uns *Planaria gonocephala* und Keimlinge von *Lepidium sativum* (Gartenkresse). *Planaria* gehört zu den Turbellarien (Strudelwürmer), und zwar zur Ordnung der Trikladen. *Planaria gonocephala* ist wegen ihres einfachen Baus, ihrer Größe und ihrer großen Verbreitung einer der beliebtesten Versuchorganismen für physiologische Untersuchungen. Chinone zeigten im allgemeinen äußerst starke Giftwirkung auf *Planaria*; die Wirkungsreihe ist ähnlich der bei *Staphylococcus aureus* gefundenen; so ist der stärkste wirksame Stoff das Naphthazarin. Bei Untersuchung der Dosiswirkungskurven konnte eindeutig festgestellt werden, daß der Mechanismus des Chinoneffekts kein einheitlicher ist. Bei hoher Konzentration tritt eine Fixierwirkung auf; die Tiere sterben fast momentan ab, ohne vorher durch histolytische Wirkungen zu zerfallen. Bei niedrigeren Konzentrationen beobachtet man vor dem Todeintritt Gewebszerfall, der einen für einzelne Chinone spezifischen Verlauf zeigt. Daß bei niederen und bei höheren Konzentrationen verschiedene Mechanismen für die Wirkung maßgebend sind, ersieht man aus der graphischen Darstellung der Dosiswirkungskurve. Bei doppelt logarithmischer Auftragung von Konzentration und Todeszeit erhält man im allgemeinen Gerade; bei *p*-Benzochinon und Toluchinon, den einzigen Stoffen, die in $1/100$ molarer Konzentration noch wasserlöslich sind, findet man bei etwa $1/1000$ molarer einen deutlichen Knick in der Dosiswirkungskurve. Aus den Versuchen läßt sich entnehmen, daß bei der Wirkung von Chinonen auf *Planaria* zumindest zwei verschiedene Mechanismen beteiligt sind; die Fixierwirkung, die bei höherer Konzentration vorherrschend ist, läßt sich zwanglos als Eiweißreaktion deuten. Vielleicht entspricht dieser Effekt der von MEIER und ALLGÖWER² beobachteten Wirkung hochkonzentrierter Chinonlösung auf Gewebeskulturen bei ihren Versuchen über die Mitosehemmung durch Chinone. Der Chinoneffekt bei niederen Konzentrationen bei *Planaria* kann noch nicht erklärt werden; jedenfalls ist die Eiweißwirkung hier nicht dominant; vielleicht handelt es sich um eine spezifische Fermenthemmung oder eine solche durch die Veränderung des Oxydations-Reduktions-Potentials.

Weniger deutlich, aber ähnlich sind die Wirkungen, die auf die Keimung von Gartenkresse durch Behandlung mit Chinonen hervorgerufen werden. Auch hier scheinen die Mechanismen der Keimungshemmung bei verschiedenen Konzentrationen verschiedener Natur zu sein.

Natürlich kann man die bei diesen Modellorganismen erhaltenen Erfahrungen nur mit großer Vorsicht auf die Wirkung der Chinone auf Bakterien übertragen. Immerhin machen es diese Modellversuche wahrscheinlich, daß auch die Aktivität der Chinone gegenüber Bakterien zusammengesetzter Natur ist, also neben der von COOPER vermuteten Eiweißwirkung auch noch, wie WALLENFELS annimmt, Fermenthemmungen und vielleicht andere noch nicht bekannte Effekte für die Chinonhemmung des Bakterienwachstums verantwortlich sind.

Schließlich wäre noch ein weiterer Mechanismus zu überlegen. Eine große Anzahl von Bakterien erzeugt

vitamin-K-aktive Substanzen¹. Es scheint, daß diese Stoffe eine wichtige Rolle im Stoffwechsel der Mikroorganismen spielen. Für *Myobacterium paratuberculosis* wurde übrigens die Notwendigkeit solcher Substanzen im Nährmedium als Wachstumsfaktoren nachgewiesen². Es wäre nun möglich, daß Chinone antagonistische Wirkungen auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit diesen Wachstumsfaktoren besitzen.

Die kanzerogenen Wirkungen der Chinone

Die Fähigkeit der Chinone, Karzinome zu erzeugen, ist erst seit kurzem bekannt. N. TAKIZAWA³ berichtet, daß bei Mäusen nach verhältnismäßig kurzer täglicher Pinselung der Haut mit 1%iger benzolischer Lösung von Benzochinon oder α -Naphthochinon Papillome entstehen, die nach etwa 200 Tagen in 15–20% der Fälle sich in Epitheliome, also bösartige Geschwülste verwandeln. Eine gleichartige Behandlung mit Phenanthrenchinon erzeugt wohl auch Papillome; die Umwandlung in maligne Geschwülste konnte aber nicht beobachtet werden.

In diesem Zusammenhang ist ein Befund interessant, den KUHN und BEINERT⁴ bei Untersuchungen über die Wirkung krebserregender Azofarbstoffe erhalten haben. Frühere Versuche von KENSLE und Mitarbeitern⁵ hatten ergeben, daß bei verschiedenen untersuchten Diaminen ein Zusammenhang zwischen der krebserregenden Wirkung und einem Hemmeffekt gegenüber Carboxylase besteht. KENSLE vermutet, daß Oxydationsprodukte der Diamine, die sogenannten Wursterschen Farbsalze, welche freie Radikale darstellen, sowohl für die Fermenthemmung als auch für die Karzinombildung verantwortlich seien. Bei Überprüfung der Versuche von KENSLE fanden KUHN und BEINERT, daß die Wursterschen Farbsalze tatsächlich eine starke Hemmwirkung auf die Aktivität der Carboxylase ausübten, aber höhere Oxydationsprodukte für Carboxylase noch giftiger sind als die freien Radikale. Bei genauerer Untersuchung konnte festgestellt werden, daß die Substanz, die diese starke Aktivität entfaltet, wasserdampfflüchtig ist. Schließlich wurde der Wirkstoff zur eigenen Überraschung der Forscher eindeutig als *p*-Benzochinon identifiziert. KUHN und BEINERT vermuten auf Grund dieses Befundes, daß das Chinon der wahre Krebserreger ist, der aus den sogenannten kanzerogenen Azofarbstoffen im Körper entsteht. Chinon selbst erzeugt, peroral gegeben, wohl keine Karzinome, aber die Autoren meinen, es komme

¹ H. J. ALMQUIST, L. F. PENTLER und F. MECCHI, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 38, 336 (1938).

² D. W. WOOLLEY und J. R. MCCARTER, ib. 45, 357 (1940). – Vgl. auch B. C. J. G. KNIGHT, Vitamins and Hormones 3, 105 (1945).

³ N. TAKIZAWA, Proc. Imp. Acad. (Tokyo), 16, 309 (1940).

⁴ R. KUHN und H. BEINERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 904 (1943).

⁵ C. J. KENSLE, S. O. DEXTER und C. P. RHOADS, Cancer. Res. 2, 1 (1942). – C. J. KENSLE, N. F. YOUNG und C. P. RHOADS, J. biol. Chem. 143, 465 (1942).

¹ L. V. BERTALANFFY, O. HOFFMANN-OSTENHOF und O. SCHREIER, Nature 158, 948 (1946). – O. HOFFMANN-OSTENHOF und G. REITMAIER, Mh. Chem. (im Druck).

² R. MEIER und M. ALLGÖWER, Exper. 1, 57 (1945).

vielleicht gerade darauf an, daß durch die besonderen Affinitäten der genannten Farbstoffe oder ihrer Reaktionsprodukte zu bestimmten Gewebeelementen im Körper Chinon an solchen Stellen des Organismus immer wieder neu entsteht, die durch perorale oder auch parenterale Verabreichung des Chinons nicht erreicht werden können. Sie vermuten auch, daß die Versuche von TAKIZAWA die wahre Wirksamkeit des Chinons nicht voll erkennen lassen, da auch bei perkutaner Zufuhr des Chinons, ebenso wie auf anderen Wegen, der Körper imstande ist, das Chinon anderwärts zu entgiften, bevor es seine kanzerogene Wirksamkeit voll entfalten kann.

Die Rolle der natürlich vorkommenden Chinone

Wie schon im ersten Teil gesagt, ist über die Funktion und über die Bedeutung vieler Chinone für die Organismen, von denen sie erzeugt werden, noch nichts bekannt. Für eine Anzahl von Bakterien- und Pilzfarbstoffen chinoider Struktur ist eine atmungskatalytische Funktion erwiesen oder zum mindesten sehr wahrscheinlich gemacht. Dasselbe gilt auch für das Hallachrom und auch für manche Farbstoffe der Echinochromgruppe. Allerdings dürfte die Rolle der Chinone als Atmungskatalysatoren, wie sie von OPARIN¹ und früher schon von PALLADIN² für Pflanzen allgemein postuliert wurde, nach neueren Befunden ziemlich überschätzt worden sein. Wohl sind Mono- wie auch Polyphenoloxidasen imstande, Phenole zu Chinonen zu oxydieren, welche bei der Atmung als Wasserstoffakzeptoren fungieren könnten, um dann wieder durch die Oxydasen aufoxydiert zu werden. Diesem Mechanismus kommt aber nach Untersuchungen aus der Schule von SZENT-GYÖRGYI wenig Wahrscheinlichkeit zu. BANGA³ führt dazu unter anderem folgende Gründe an: Phenoloxidasen finden sich nur etwa in der Hälfte aller Pflanzen, obwohl alle Pflanzen atmen. Weiters geht die Verteilung dieses Fermentes nicht mit der Atmungsintensität parallel. Die gebildeten Chinone seien auch chemisch zu reaktiv, um mit dem Leben der Pflanzen vereinbar zu sein. Alle diese Gründe sprechen dafür, daß die Phenoloxidasen unter physiologischen Bedingungen gar nicht wirken und ihnen im Pflanzenleben eine ganz andere Funktion als die Teilnahme an der Atmung zukommt. Nach Angabe der ungarischen Autoren werden in der intakten Pflanze überhaupt keine Chinone gefunden. BANGA nimmt an, daß das chinonerzeugende Ferment erst bei der Beschädigung der Pflanze in Aktion tritt, wobei das entstehende Chinon eindringende Mikroorganismen tötet und durch Gerbung von Proteinen die Pforte der Invasion verschließt.

¹ A. OPARIN, Bioch. Z. 182, 155 (1927).

² W. PALLADIN, Ber. dtsch. bot. Ges. 30, 104 (1912).

³ I. BANGA und E. PHILLIPPOT, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 258, 147 (1939). — Vgl. auch A. v. SZENT-GYÖRGYI und K. VIE-TORISZ, Bioch. Z. 233, 236 (1931).

Ein interessanter, das besprochene Gebiet berührender Befund wurde kürzlich von WARBURG und LÜTTGENS¹ mitgeteilt. Wie bekannt, ist von grünen Pflanzenzellen abgetrennte Chloroplastensubstanz nicht mehr imstande, Kohlensäure photochemisch zu reduzieren. Die Forscher haben nun feststellen können, daß derartige Chloroplastensubstanz bei Belichtung Chinon unter Abspaltung von molekularem Sauerstoff reduzieren kann. Es wird ausdrücklich betont, daß diese photochemische Reaktion nicht an die Struktur der Chloroplasten gebunden ist. Die photochemische Wirksamkeit der chlorophyllhaltigen Granula verschwindet bei Dialyse gegen Wasser und läßt sich durch Zugabe von Chlorionen und anderen Anionen wiederherstellen. Ob wir es hier nur mit einem *in vitro* funktionierenden System zu tun haben, oder ob den Chinonen bei der Kohlensäureassimilation der Pflanzen eine entscheidende Rolle zukommt, werden wohl künftige Versuche entscheiden müssen.

An dieser Stelle wurde vor kurzem von WIGGLESWORTH² über eine interessante Funktion von Chinonen berichtet. Die Cuticula mancher Insekten ist, wie schon lange bekannt ist, reich an phenolischen Substanzen. Vorhandene Oxydasen sollen nun diese Phenole zu Chinonen oxydieren, welche das Eiweiß der Exocuticula durch Gerbung in eine hornige, braune, unlösliche und wasserabstoßende Substanz verwandeln, die dazu beitragen soll, die Austrocknung der Insekten zu verhindern.

Toxikologie der Chinone

Die Giftwirkungen der Chinone auf höhere Tiere und auf den Menschen sind, wie nicht anders zu erwarten, komplexer Natur. Nach älteren Versuchen von SCHULZ³ und COHN⁴, die die Wirkungen von Benzochinon und anderen Chinonderivaten an Fröschen, Kaninchen und Hunden studierten, können wir zumindest drei verschiedene Effekte der Chinone unterscheiden: 1. Methämoglobinbildung und dadurch Störung der Atmung, was bis zu Erstickung führen kann, 2. durch eine Wirkung auf das Zentralnervensystem verursachte klonische Krämpfe und 3. lokale Geweschädigungen (Nekrosen usw.) sowie Nierenschädigungen.

Die Methämoglobinbildung durch Chinone wurde insbesondere von HEUBNER⁵ und seiner Schule genauer untersucht. HEUBNER führt die Reaktion des Hämoglobins bzw. des Oxyhämoglobins mit dem Chinon auf das Bestehen einer Spannung zweier Redoxsysteme

¹ O. WARBURG und W. LÜTTGENS, Naturwiss. 32, 161 und 301 (1944).

² V. B. WIGGLESWORTH, Exper. 2, 210 (1946).

³ O. SCHULZ, Inaug.-Diss., Rostock 1892.

⁴ S. COHN, Inaug.-Diss., Königsberg 1893.

⁵ Vgl. dazu das Sammelreferat von W. HEUBNER, Erg. Physiol. 43, 9 (1940).

zurück. Das Chinon wird teilweise zum Hydrochinon reduziert und oxydiert dadurch die zweiwertiges Eisen enthaltenden Blutfarbstoffe Hämoglobin und Oxyhämoglobin zum Methämoglobin, dessen Eisen dreiwertig ist. Eine Untersuchung der Methämoglobinbildung durch verschiedene Chinone, die kürzlich in Zusammenarbeit mit dem Wiener pharmakologischen Institut durchgeführt wurde¹, ergab allerdings, daß das Redoxpotential der einzelnen Chinone nicht absolut für das Methämoglobinbildungsvermögen maßgeblich ist; so ist das β -Naphthochinon, das ein geringeres Redoxpotential hat als das *p*-Benzochinon, ein stärkerer Methämoglobinbildner als dieses. Methämoglobin kann die Funktionen des Hämoglobins nicht ausführen, wodurch der Erstickungstod bei höheren Methämoglobinkonzentrationen im Blut erklärt wird.

Über die Wirkungen der Chinone auf das Zentralnervensystem liegen nur ältere Untersuchungen vor. Vielleicht werden die Chinoneffekte am besten durch die Versuche von S. BAGLIONI² illustriert: Ein Frosch wird unter Ausschaltung des Herzens mit einer Mischung von gleichen Teilen defibriniertem, koliertem Ochsenblut und physiologischer Kochsalzlösung, der der zu prüfende Giftstoff beigelegt ist, von der Aorta communis aus durchspült, wobei ein rhythmisch arbeitender Motor die Rolle des Herzens übernimmt. Bei einer Chinonkonzentration von 1:600 in der Blutmischung gerät der Frosch nach 2–3 Pumpenstößen in unaufhörliche fibrilläre Zuckungen, die manchmal sogar tetanischen Charakter annehmen. Die Zuckungen treten auch in einem Bein mit durchschnittener Arteria ischiadica auf, was den Ursprung vom Zentralnervensystem beweist. Auf das Stadium der fibrillären Zuckungen folgt Erschöpfung und schließlich Tod.

Die Gewebsschädigungen wie auch die toxischen Effekte an den Nieren (Nekrosen im paraglomerulären Nierenanteil) dürften eine Folge der Eiweißwirkungen der Chinone sein. Genaue Untersuchungen liegen hier noch nicht vor.

Im allgemeinen scheint es, als ob die Derivate des α -Naphthochinons eine geringere toxische Wirkung

haben als die des *p*-Benzochinons. Wegen ihrer Vitamin-K-Aktivität wurden eine Anzahl von Naphthochinonderivaten genauest auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht; es wurde festgestellt¹, daß zwischen der Dosis, welche Vitaminmangelerscheinungen heilt, und der schädlichen Dosis noch eine größere Spanne offenbleibt, so daß eine toxische Wirkung von Vitamin-K-Präparaten kaum jemals beobachtet wurde.

Fragt man zum Schluß nach der *therapeutischen Anwendung* von Chinonen, so läßt der gegebene Überblick leicht verstehen, daß sie noch sehr begrenzt ist. Es ist aber anzunehmen, daß die hervorragenden antibakteriellen Eigenschaften einiger Chinone doch früher oder später klinische Verwertung finden werden; insbesondere das Javanicin, aber auch andere Derivate des Naphthazarins berechtigen zu diesbezüglichen Hoffnungen.

Die biochemische Funktion der Chinone erfordert auch im Interesse einer Erweiterung therapeutischer Anwendung noch einen Ausbau sowohl der synthetischen Methoden zur Darstellung neuer substituierter Chinone, insbesondere kondensierter Systeme, als auch des Studiums der allgemeinen und spezifischen Wirkungen dieser Stoffgruppe.

Summary

The first part of this survey gives a short but complete description of all quinones hitherto found as natural products. The substances with vitamin-K-activity and the echinochromes are treated in special chapters. In the second part the author deals with some biochemical and pharmacological effects due to quinone derivatives. The reactions with proteins and the inhibition effects on certain enzymes are discussed. Special stress is laid on the carcinogenous effects and the antibiotic activity of some quinones. The author tries to give an explanation of the acting mechanism of the latter based partly on his own recent experiments. The survey is concluded with a chapter on the toxicology of the quinones. Though quinones—save the substances with vitamin-K-activity—until now were not used very much in therapeutics, there is hope that with further investigation on this subject some of the mentioned substances will prove of clinical value.

¹ O. HOFFMANN-OSTENHOF, W. WEIS und O. KRAUPP, Mh. Chem. (im Druck).

² S. BAGLIONI, Z. allg. Physiol. 3, 313 (1900).

¹ Vgl. z. B. M. B. SHIMKIN, J. Pharmacol. exper. Therap. 71, 210 (1941).