

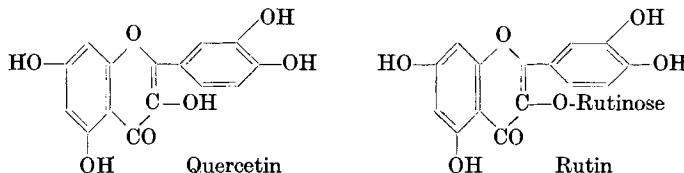
## 245. Über die Kapillar-Inaktivierung von Lecithin an Phasengrenzflächen

von R. Hirt und R. Berchtold.

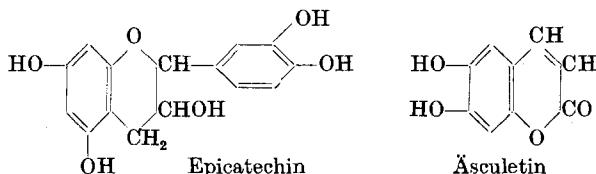
(14. VIII. 51.)

Unter den heutigen pharmakologischen Problemen steht die Beeinflussung der Resistenz und Permeabilität der Kapillaren und Zellmembranen mit im Vordergrund; denn eine Reihe von pathologischen Zuständen haben ihre Ursache in einer gesteigerten Kapillarbrüchigkeit und Permeabilität, so die Oedembereitschaft, allergische Zustände, Entzündungen, Ekzeme, Nephrosen.

Die heutige Therapie gründet sich auf der Entdeckung von *Rusznyák & Szent Györgyi*<sup>1)</sup>, wonach ein aus Citrusfrüchten isolierter Stoff, Citrin genannt, eine resistenzsteigernde Wirkung haben soll. Später wurde dann eine Reihe weiterer Stoffe, hauptsächlich pflanzlichen Ursprungs, entdeckt, welche die gleiche Wirkung besitzen. Sie werden als „Vitamin P-Substanzen“ zusammengefasst, obgleich deren Vitamincharakter bezweifelt werden kann. Unter diesen Stoffen hat das Rutin bisher die grösste Beachtung gefunden. Dieses ist ein Glukosid des Quercetins.



Beiden Stoffen, dem Rutin, wie seinem Aglykon, dem Quercetin, kommt eine starke Wirkung zu (*Javillier & Lavollay*<sup>2</sup>), *Parrot & Lavollay*<sup>3</sup>). Ebenfalls stark wirksam ist das Epikatechin aus *Acacia catechu* (*Parrot et al.*<sup>4</sup>) und das 6,7-Dioxycumarin (*Ascleutin*<sup>5</sup>)).



<sup>1)</sup> Rusznyák & Szent Györgyi, Nature 138, 27 (1936).

<sup>2)</sup> Javillier & Lavollay, Helv. **29**, 1283 (1946).

<sup>3)</sup> Parrot & Lavollay, C. r. 218, 211 (1944).

<sup>4)</sup> Parrot, Sevestre & Lavollay, C. r. 217, 540 (1943).

<sup>5</sup>) *Lavollay*, C. r. Soc. Biol. **139**, 270 (1945).

Daneben ist noch eine Reihe weniger wirksamer Stoffe beschrieben worden, wie z.B. das Phloretin<sup>1)</sup>.

Obschon diese Stoffe offenbar in fundamentale Vorgänge des Zellstoffwechsels eingreifen, ist ihr Wirkungsmechanismus noch völlig unklar. *Parrot & Lavolly*<sup>2)</sup> und *Ambrose*<sup>3)</sup> stellten die Hypothese auf, nach der die Wirkung auf einer Verzögerung der Adrenalinoxydation beruhe. Die Ansicht musste jedoch fallen gelassen werden, da eine Reihe von Stoffen wohl die primäre Adrenalinwirkung verstärken oder verlängern, nicht aber die Kapillarresistenz erhöhen, z.B. Pyrogallol. Auch die Theorie, wonach die Wirkung der Vitamin P-Substanzen auf einer Hemmung der durch Kupfer katalysierten Oxydation des Adrenalins beruhen soll, ist von *Clark & Geissmann*<sup>4)</sup> auf Grund einer umfassenden Untersuchung abgelehnt worden.

Nun haben *Brinkman & van Dam*<sup>5)</sup> vor längerer Zeit gezeigt, dass rote Blutkörperchen nach Auswaschen mit isotonischer Kochsalzlösung beim Einbringen in hypotonische Lösungen weniger leicht hämolysieren als unbehandelte, dass also eine osmotische Resistenzzunahme erfolgt. Sie konnten auch zeigen, dass die Resistenzzunahme durch Auswaschen von Lecithin aus den Zellwänden verursacht wird. Die resistenzvermindernde Wirkung des Lecithins wird durch Cholesterin antagonistisch beeinflusst. Die Phosphatide und speziell das Lecithin stehen seit langem als wichtige Bausteine der Zellwand im Brennpunkt des Interesses im Hinblick auf Permeabilitätsprobleme, wobei nach *E. M. Landis*<sup>6)</sup> das Endothel der Kapillare in groben Zügen mit einer Zellmembran verglichen werden kann. Die bei der Hämolysen der Blutkörperchen von *Brinkman & van Dam*<sup>5)</sup> gemachten Feststellungen dürften sich daher auch auf die Permeabilität der Kapillaren übertragen lassen.

Nach unserer Ansicht sollte es nun möglich sein, gleich wie bei einer Eliminierung des Lecithins aus der Zelloberfläche, eine Resistenzzunahme durch Inaktivierung desselben durch Komplexbildung mit dazu befähigten Stoffen zu erreichen. Zur Bestimmung des Komplexbildungsvermögens mit Lecithin haben wir dessen stark ausgeprägte Kapillaraktivität benutzt, die durch Komplexbildung verringert wird. Wir setzen dabei voraus, dass die Verminderung der Kapillaraktivität mit der biologischen Inaktivierung parallel geht. *Sjölin*<sup>7)</sup> hat in anderem Zusammenhang den Einfluss einiger Stoffe auf den Lecithinfilm an der Grenzfläche Benzol-Wasser mit dem

<sup>1)</sup> *Javillier & Lavollay*, Helv. **29**, 1283 (1946).

<sup>2)</sup> *Parrot & Lavollay*, C. r. **218**, 211 (1944).

<sup>3)</sup> *Ambros et al.*, J. of Pharmacol. **90**, 359 (1947).

<sup>4)</sup> *Clark & Geissman*, J. Pharmacol. Exp. Therap. **95**, 363 (1945).

<sup>5)</sup> *Brinkman & van Dam*, Bioch. Z. **108**, 35 (1920).

<sup>6)</sup> *Landis*, Physiol. Rev. **14**, 404 (1934).

<sup>7)</sup> *S. Sjölin*, Bioch. Z. **314**, 82 (1943).

Tensiometer bestimmt und dabei eine spezifische Wirkung der Salicylsäure gefunden, die sich in einer Erhöhung der Grenzflächenspannung äusserte. Diese Wirkung besitzt nur die freie Salicylsäure, während Salicylate unwirksam sind, wie aus dem Verschwinden der Wirkung bei Anwendung von Pufferlösung vom pH 6–7 hervorgeht. Nun dürfte aber gerade die Wirkung bei Anwesenheit einer Pufferlösung für eine physiologische Aktivität Bedingung sein, und wir haben nach Stoffen gesucht, die dieser Anforderung genügen.

Die Methode von *Sjölin* ist nach unserer Erfahrung umständlich; sie braucht grosse Volumina und liefert unkonstante Werte. Wir haben sie modifiziert, indem wir den Lecithinfilm zwischen Chloroform und Wasser resp. Pufferlösung bildeten und dadurch bedeutend genauere Messungen erzielten.

### Experimentelles.

**Reinigung von Lecithin.** In Anlehnung an die Angaben von *Levene & Rolf*<sup>1)</sup> wurden 50 g Lecithin puriss. ex ovo (*Fine Chemicals of Canada, Ltd.*, Toronto) durch Ausfällen der filtrierten, ätherischen Lösung mit Aceton und Isolierung über die Cadmiumchlorid-Komplexverbindung gereinigt. Das so erhaltene Lecithin stellt eine bräunliche, krümelige Masse, bestehend aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lecithin dar. Ausbeute: 12 g.

Oleo-palmito-lecithin	Ber. N 1,80	P 3,99%	P:N 2,21
nach <i>Levene &amp; Rolf</i>	Gef. „, 1,90 <sup>2)</sup> ; 1,89 <sup>2)</sup>	„, 4,31; 4,22%	„, 2,24

**Versuchsanordnung:** In einem Wägeglas von ca. 4 cm Durchmesser und 4 cm Höhe werden 10 cm<sup>3</sup> gereinigtes, alkoholfreies Chloroform<sup>3)</sup> mit 10 cm<sup>3</sup> dest. Wasser bzw. Phosphat- oder Citratpufferlösung überschichtet. Nun wird das Glas auf den Tisch des Tensiometers (nach *Lecombe du Nouy*) gestellt und die Grenzflächenspannung bestimmt (Fig. 1). Sie beträgt bei 20° 30 Dyn/cm. Durch Zufügen von 0,3 cm<sup>3</sup> einer Chloroformlösung, welche 10 mg reines Lecithin pro 100 cm<sup>3</sup> enthält, entsprechend 30 γ Lecithin, an die Chloroform-Oberfläche, wird die Grenzflächenspannung auf ca. 13–15 Dyn reduziert.

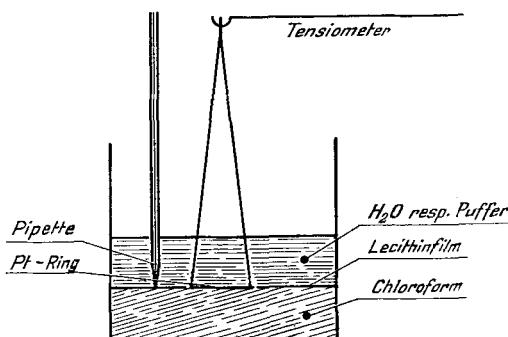


Fig. 1.

<sup>1)</sup> *Levene & Rolf*, J. Biol. Chem. **72**, 587 (1927).

<sup>2)</sup> *Kjeldahl*.

<sup>3)</sup> Reines Chloroform ist bei Zimmertemperatur schlecht haltbar; nach ca. 10 Tagen ist es für diese Messungen nicht mehr brauchbar.

Dieser Wert ist auf ca. 2 Dyn reproduzierbar und erreicht nach ca. 2 Minuten konstanten Wert. Durch Variation der Lecithinmenge kann jede Grenzflächenspannung zwischen 0—30 Dyn erzeugt und mit der gleichen Menge Lecithin wieder erhalten werden. Die Abhängigkeit der Grenzflächenspannung von der Lecithinmenge zeigt die folgende Kurve:

#### Grenzflächenspannung als Funktion der zugesetzten Lecithinmenge.

Durch Zufügen einer aktiven Substanz in Chloroform oder einem andern inaktiven organischen Lösungsmittel, wie Dioxan<sup>1)</sup>, an die Oberfläche der Chloroformschicht, wird nun die Grenzflächenspannung wieder mehr oder weniger erhöht, d. h. sie nähert sich dem Wert ohne Lecithin, was einer partiellen Inaktivierung desselben gleichkommt.

Die meisten der bisher geprüften Substanzen setzen die Grenzflächenspannung des reinen Chloroforms gegen Wasser oder Pufferlösung um einen geringen Betrag herab. Die Wirkung ist derjenigen auf den Lecithinfilm also entgegengesetzt. Wir haben diesen Wert (Leerwert) jeweils gemessen, aber in der Auswertung nicht berücksichtigt. Um die Wirkung der verschiedenen Substanzen möglichst gut vergleichen zu können, haben wir in den folgenden Tabellen die Wirkung durch einen Faktor  $F$  angegeben. Dieser Faktor wurde berechnet aus der Formel  $F = 100 \cdot c/(a-b)$ , worin bedeutet:  $a$  = Grenzflächenspannung, reines Chloroform gegen Wasser bzw. Pufferlösung;  $b$  = Grenzflächenspannung Chloroform mit Lecithin gegen Wasser bzw. Pufferlösung;  $c$  = Erhöhung der Grenzflächenspannung Chloroform-Lecithin gegen Wasser bzw. Pufferlösung nach Zugabe der Substanzlösung.

Über den zeitlichen Verlauf einer solchen Messung informiert die folgende Kurve (vgl. Fig. 3, S. 2029).

Die Grenzflächenspannung Chloroform-Wasser von 30 Dyn/cm wird durch Zusatz von 30 γ Lecithin als Chloroformlösung innert 30 Sekunden auf ca. 13 Dyn/cm erniedrigt und ist nach ca. 2 Minuten konstant. Nach Zusatz einer aktiven Substanz steigt sie rasch wieder an und nähert sich asymptotisch einem Wert, der längere Zeit konstant bleibt. Alle Messungen wurden jeweils im Abstand von ca. 15 Sekunden so lange wiederholt, bis 3—4 Bestimmungen gleiche Werte ergaben.

Die Buchstaben ohne Strich kennzeichnen die Messwerte gegen Wasser, die Buchstaben mit Strich diejenigen gegen Citratpuffer vom pH 6,4, und zwar

- a; a' = Vitamin C
- b; b' = Adrenalin-acetat
- c; c' = Brenzcatechin
- d; d' = 4-Amino-brenzcatechin
- e; e' = 4-Isopropylamino-brenzcatechin-acetat

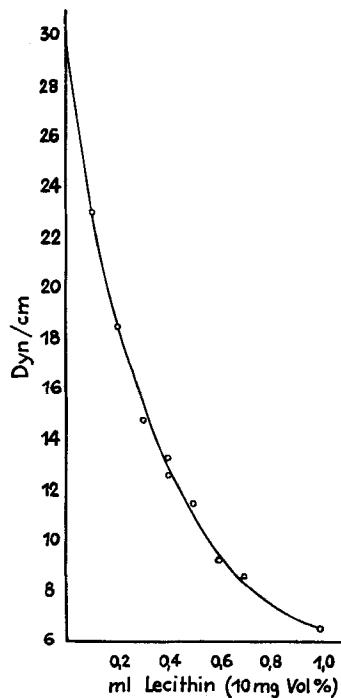


Fig. 2.

<sup>1)</sup> Eine Anzahl der geprüften Substanzen waren in Chloroform schwer löslich. Sie wurden daher in absolutem Dioxan gelöst zugefügt, nachdem wir uns überzeugt hatten, dass Dioxan in der angewandten Menge (0,1 bis 0,2 cm<sup>3</sup>) die Grenzflächenspannung nicht beeinflusst.

Grenzfläche: Wasser/Chloroform + Lecithin.  
 Lösungsmittel: D = Dioxan; Chlf = Chloroform.

Substanz	Zugabe in cm <sup>3</sup> 1-proz. Lg.	Lösungs- mittel	Leer- wert	a—b	c	F
Vitamin C . . . . .	0,1	D	-0,3	16,8	12,2	72,6
4-Propyl-brenzcatechin . . . . .	0,1	D	-1,8	14,2	8,5	60,0
4-(Phenyl-isopropyl-amino)-brenz- catechin-acetat . . . . .	0,1	D	-7,5	16,7	8,8	52,7
4-Cyclohexylamino-brenzcatechin- acetat . . . . .	0,1	D	-6,6	16,1	7,7	47,8
4-Isopropylamino-brenzcatechin- acetat . . . . .	0,1	D	-2,2	16,6	7,9	47,5
4-( $\omega$ -Dimethylamino-aceto)-brenz- catechin-acetat . . . . .	0,1	D	-1,8	14,5	6,9	47,5
N-Methylsulfonyl-N-dimethyl- aminoäthyl-4-amino-brenzcate- chin-acetat . . . . .	0,1	D	-1,2	16,2	7,6	46,9
4-n-Propionyl-brenzcatechin . . .	0,1	D	-2,0	14,7	6,5	44,3
4-Benzylamino-brenzcatechin- acetat . . . . .	0,1	D	-6,3	15,8	6,8	43,0
4-n-Butyryl-brenzcatechin . . .	0,1	D	-2,0	15,2	6,5	42,8
Benzoyl-phloroglucin . . . . .	0,1	D	-1,0	14,0	5,9	42,2
N-Methylsulfonyl-N-diäthyl- aminoäthyl-4-amino-brenzcate- chin-acetat . . . . .	0,1	D	-0,7	16,6	6,4	38,6
N-Dimethylaminoäthyl-4-amino- brenzcatechin-acetat . . . . .	0,1	D	-1,3	16,0	6,1	38,1
Quercetin . . . . .	0,02	D	-0,3	15,5	5,7	36,8
Morphin-acetat . . . . .	0,1	D	-1,2	14,4	5,3	36,8
4-Amino-brenzcatechin . . . . .	0,1	D	-2,3	17,6	6,3	35,8
4-Methylsulfamido-brenzcatechin .	0,1	D	-0,4	15,2	5,2	34,2
4-Benzoyl-brenzcatechin . . . .	0,1	D	-1,6	13,5	4,0	29,7
4-(Butyl-methyl-amino)-brenz- catechin-acetat . . . . .	0,1	D	-0,8	14,8	4,3	29,1
p-Oxybenzophenon . . . . .	0,1	D	-0,8	13,7	3,9	28,5
Acetophloroglucin . . . . .	0,1	D	-1,2	14,1	4,0	28,4
4-n-Butyl-brenzcatechin . . . .	0,1	D	-0,4	14,9	4,2	28,2
Adrenalin-acetat . . . . .	0,1	D	-1,5	17,4	4,7	27,0
m-Aminophenol . . . . .	0,1	D	-2,0	16,7	4,4	26,4
Salicylsäure . . . . .	0,1	Chlf	0	13,1	3,3	25,2
4-Aceto-brenzcatechin . . . . .	0,1	D	-1,2	14,6	3,6	24,6
N-Phenylsulfonyl-N-dimethyl- aminoäthyl-4-amino-brenzcate- chin-acetat . . . . .	0,1	D	-1,2	16,0	3,8	23,8
p-Oxy-acetophenon . . . . .	0,1	D	-0,6	14,8	3,3	22,3
p-Oxyphenyl-styryl-keton . . . .	0,1	D	-1,5	14,8	3,3	22,3
Rutin . . . . .	0,1	D	-4,0	17,1	3,8	22,2
4-Äthyl-brenzcatechin . . . . .	0,1	D	-0,6	15,6	3,4	21,8
p-(Di-n-propyl)-sulfamyl-benzo- säure (Benemid) . . . . .	0,1	Chlf	-0,5	16,9	3,5	20,7

## Grenzfläche: Wasser/Chloroform+Lecithin (Fortsetzung).

Substanz	Zugabe in cm <sup>3</sup> 1-proz.Lg.	Lösungs- mittel	Leer- wert	a—b	c	F
4-Dimethylamino-brenzcatechin-acetat . . . . .	0,1	D	-1,4	15,6	3,2	20,5
6,7-Dioxyeumarin (Äsculetin) . . . . .	0,1	D	-1,2	16,3	3,0	18,5
Brenzcatechin . . . . .	0,1	Chlf	-0,1	17,1	2,9	17,0
Histamin (Base) . . . . .	0,1	Chlf	0	15,9	2,5	15,7
p-Phenyldiamin . . . . .	0,1	D	-1,2	14,0	2,2	15,7
p-Aminobenzoësäure . . . . .	0,1	D	-1,5	17,0	2,6	15,3
m-Aminobenzoësäure . . . . .	0,1	D	-2,0	16,5	2,4	14,5
Stearinsäure . . . . .	0,1	Chlf	0	14,5	2,0	13,8
Acetoresorcin . . . . .	0,1	D	-1,4	14,7	2,0	13,6
Benzoylcarbinol . . . . .	0,1	D	-0,8	14,8	2,0	13,5
Phloretin . . . . .	0,1	D	-5,0	16,4	2,0	12,2
o-Aminobenzoësäure . . . . .	0,1	D	-1,8	17,0	2,0	11,7
Phloroglucin . . . . .	0,1	D	-0,4	14,3	1,3	9,1
Phenothiazin . . . . .	0,1	D	-0,6	14,6	1,3	8,9
N-Phenylsulfonyl-4-amino-brenzcatechin . . . . .	0,1	D	-1,9	15,2	1,3	8,5
o-Aminophenol . . . . .	0,1	D	-1,2	15,8	1,0	6,3
Benzoësäure . . . . .	0,1	Chlf	-0,2	14,3	0,8	5,6
Anilin-acetat . . . . .	0,1	D	-1,1	14,4	0,8	5,5
p-Oxyphenyl-benzyl-keton . . . . .	0,1	D	-1,4	14,8	0,6	4,1
m-Oxybenzoësäure . . . . .	0,1	D	-0,9	16,8	-0,6	-3,6
p-Aminosalicylsäure . . . . .	0,1	D	-1,9	15,2	-0,5	-3,3
p-Methoxy-styryl-p'-oxyphenylketon . . . . .	0,1	D	-1,3	13,9	0,4	2,9
p-Oxyphenyl-p'-dimethylamino-styryl-keton . . . . .	0,1	D	-1,2	13,8	0,4	2,9
Phenyl-p'-oxystyryl-keton . . . . .	0,1	D	-0,5	13,6	0,4	2,9
p-Oxypipophenon . . . . .	0,1	D	-0,4	14,8	0,4	2,7
p-Oxybenzoësäure . . . . .	0,1	Chlf	-0,9	15,6	0,4	2,5
Pyrogallol . . . . .	0,1	D	0	16,6	0,4	2,4
Hydrochinon . . . . .	0,1	D	0	14,6	-0,3	-2,1
Ephedrin (Base) . . . . .	0,1	Chlf	0	14,6	0,3	2,1
p-Oxyphenyl-diäthylmethyl-keton . . . . .	0,1	D	-0,8	14,5	0,3	2,1
Resorcin . . . . .	0,1	Chlf	0	17,2	0	0
8-Oxychinolin . . . . .	0,1	D	0	17,1	0	0
Cumarin . . . . .	0,1	Chlf	0	17,5	0	0
N-Butyryl-4-amino-brenzcatechin . . . . .	0,1	D	0	16,7	0	0
N-Acetyl-4-amino-brenzcatechin . . . . .	0,1	D	-0,5	14,7	0	0
Benzoin . . . . .	0,1	D	-1,2	14,3	0	0
m-Phenyldiamin . . . . .	0,1	D	-1,7	16,0	0	0
Aceto-hydrochinon . . . . .	0,1	D	-2,1	14,5	0	0
p-Amino-acetophenon . . . . .	0,1	D	-0,6	14,0	0	0
p-Oxy-acetophenon . . . . .	0,1	D	-1,0	14,7	0	0
Phenyläthylbarbitursäure . . . . .	0,1	D	-0,7	14,1	0	0
o-Oxyphenyl-styryl-keton . . . . .	0,1	D	0,3	14,4	0	0
Salzsäure 38-proz. . . . .	0,1	—	0	15,6	+0,4	2,6
Essigsäure (1-proz. in Dioxan) . . . . .	0,1	D	0	14,5	0	0

## Grenzfläche: Puffer/Chloroform + Lecithin.

P = Phosphatpuffer 1:10 = pH 7,0      Lösungsmittel: D = Dioxan  
 C = Citratpuffer 1:10 = pH 6,4      Lösungsmittel: Chlf = Chloroform  
 Substanzen nach abnehmender Wirkung geordnet.

Substanz	Puffer	Zugabe in cm <sup>3</sup> 1-proz. Lösung	Lösungs- mittel	Leer- wert	a—b	c	F
4-(Phenyl-isopropyl-amino)-brenzcatechin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 7,7	16,3	7,0	43,0
4-Cyclohexylamino-brenzcatechin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 7,4	16,4	6,8	41,5
4-Benzylamino-brenzcatechin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 7,0	17,0	6,7	39,5
Vitamin C . . . . .	C	0,1	D	- 1,2	17,0	6,2	36,5
N-Dimethylaminoäthyl-4-amino-brenzcatechin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 1,3	16,4	5,4	33,0
4-n-Butyl-brenzcatechin . . . . .	C	0,1	D	- 1,4	16,2	5,2	32,1
4-Isopropylamino-brenzcatechin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 2,7	17,0	5,2	30,6
4-n-Propyl-brenzcatechin . . . . .	C	0,1	D	- 2,2	14,0	4,1	29,3
Rutin . . . . .	C	0,1	D	- 7,7	16,0	4,6	28,8
N-Methylsulfonyl-N-dimethylaminoäthyl-4-amino-brenzcatechin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 1,8	16,0	4,5	28,1
4-( $\omega$ -Dimethylamino-aceto)-brenzcatechin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 2,0	15,5	4,1	26,5
Quercetin . . . . .	C	0,02	D	- 0,3	17,2	4,8	27,9
N-Methylsulfonyl-N-diäthylaminoäthyl-4-amino-brenzcatechin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 2,0	17,8	4,0	22,5
4-n-Butyryl-brenzcatechin . . . . .	C	0,1	D	- 3,4	15,5	3,5	22,5
4-Amino-brenzcatechin . . . . .	C	0,1	D	- 2,0	16,6	3,7	22,3
Morphin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 1,5	16,1	3,5	21,7
Adrenalin-acetat . . . . .	P	0,1	D	- 1,5	16,0	3,4	21,2
4-Äthyl-brenzcatechin . . . . .	C	0,1	D	- 1,2	16,0	3,0	18,7
4-n-Propionyl-brenzcatechin . . . . .	C	0,1	D	- 2,6	15,6	2,7	17,3
4-(Butyl-methyl-amino)-brenzcatechin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 1,5	15,7	2,6	16,6
N-Dimethyl-4-amino-brenzcatechin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 1,6	16,9	2,7	16,0
N-Phenylsulfonyl-N-dimethylaminoäthyl-4-amino-brenzcatechin-acetat . . . . .	C	0,1	D	- 1,7	16,0	2,5	15,6
4-Aceto-brenzcatechin . . . . .	C	0,1	D	- 1,6	15,4	2,3	14,9
p-(Di-n-propyl)sulfamyl-benzoesäure (Benemid) . . . . .	P	0,1	Chlf	- 3,0	18,2	2,4	13,2
Acetoresorcin . . . . .	C	0,1	D	- 1,0	14,5	1,6	11,0
4-(Methylsulfamido)-brenzcatechin	C	0,1	D	- 1,0	16,7	1,7	10,2

## Grenzfläche: Puffer/Chloroform+Lecithin. (Fortsetzung)

Substanz	Puffer	Zugabe in cm <sup>3</sup> 1-proz. Lösung	Lö- sungs- mittel	Leer- wert	a—b	c	F
4-Benzoyl-brenzcatechin . . . . .	C	0,1	D	-2,0	14,8	1,5	10,2
6,7-Dioxycumarin (Äsculetin) . . . . .	C	0,1	D	-0,8	16,2	1,4	8,6
Histamin (Base) . . . . .	P	0,1	Chlf	0	17,6	1,5	8,5
N-Phenylsulfonyl-4-amino-brenz- catechin . . . . .	C	0,1	D	-2,4	16,7	1,4	8,4
p-Phenyldiamin . . . . .	C	0,1	D	-1,2	14,0	1,0	7,1
p-Oxyphenyl-styryl-keton . . . . .	C	0,1	D	-1,0	14,5	1,0	6,9
Stearinsäure . . . . .	P	0,1	Chlf	-0,2	17,0	0,9	5,3
o-Aminophenol . . . . .	C	0,1	D	-1,5	15,7	0,7	4,5
Anilin-acetat . . . . .	C	0,1	D	-1,5	17,1	0,7	4,1
p-Oxybenzoësäure . . . . .	P	0,1	Chlf	-1,4	17,2	0,6	3,5
Brenzcatechin . . . . .	C	0,1	Chlf	0	17,6	0,6	3,4
Benzoylcarbinol . . . . .	C	0,1	D	-1,2	16,0	-0,5	-3,1
m-Oxybenzoësäure . . . . .	P	0,1	D	-1,2	16,7	0,5	3,0
Benzoylphloroglucin . . . . .	C	0,1	D	-1,0	14,1	-0,3	-2,3
Benzoësäure . . . . .	P	0,1	Chlf	-0,4	17,0	0,3	1,8
m-Aminobenzoësäure . . . . .	P	0,1	D	-2,2	17,0	0,2	1,2
p-Oxybenzophenon . . . . .	C	0,1	D	-1,5	16,1	0	0
Salicylsäure . . . . .	P	0,1	Chlf	0	18,0	0	0
o-Aminobenzoësäure . . . . .	P	0,1	D	-1,6	17,0	0	0
p-Aminobenzoësäure . . . . .	P	0,1	D	-1,8	17,1	0	0
m-Aminophenol . . . . .	C	0,1	D	-1,0	16,7	0	0

Die freien Amino-brenzcatechine sind äusserst zersetzblich und nur als Hydrochloride haltbar. Diese sind jedoch in Dioxan unlöslich, im Gegensatz zu den Acetaten. Die Hydrochloride wurden daher in einigen Tropfen Methanol mit der berechneten Menge Natriumacetat umgesetzt, das Gemisch mit der für eine 1-proz. Lösung nötigen Menge Dioxan verdünnt, vom NaCl abfiltriert und das Filtrat zur Messung verwendet. Dieses Vorgehen ist zulässig, indem u.a. Anilin-hydrochlorid, auf diese Art zugefügt, den gleichen, sehr schwachen Effekt gibt wie Anilin direkt als Base zugesetzt.

Wir hatten unsere Untersuchungen begonnen mit Substanzen, deren kapillardichtende Wirkung bekannt war, wie Rutin, Quercetin, Äsculetin usw., und dabei eine deutliche Verstärkung des Lecithin-films beobachtet, d.h. eine Erhöhung der Grenzflächenspannung Chloroform-Lecithin gegen Wasser, die zum Unterschied zur Salicylsäurewirkung auch gegenüber Pufferlösung vom pH 6,4 oder 7 bestehen bleibt, was für die physiologische Wirkung zweifellos Bedingung ist. Es ist uns dabei aufgefallen, dass die bisher als kapillardichtend beschriebenen Wirkstoffe wie Rutin, Quercetin und Epicatechin, Äsculetin, alle in der Molekel eingebaut, eine Brenzcatechin-Struktur enthalten. Wir sind daher dazu übergegangen, weitere Substanzen mit sauren oder phenolischen o-Dioxygruppen in unserem

Test zu prüfen. Tatsächlich sind nun Vitamin C und Adrenalin sehr wirksam, während Brenzcatechin selbst wohl gegen Wasser mässig, gegen Puffer jedoch unwirksam ist.

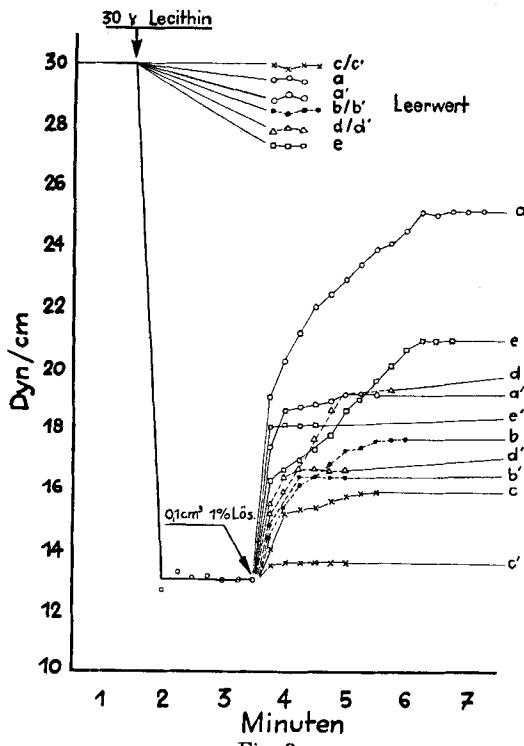


Fig. 3.

Nach *Parrot & Lavollay*<sup>1)</sup> übt Adrenalin zwei völlig verschiedene Wirkungen aus: Einmal die momentan einsetzende „klassische“ Wirkung (Blutdrucksteigerung) und dann eine sekundäre, die nach einer Latenzzeit von 10—30 Minuten nach Injektion eintritt und sich in einer mehrere Stunden dauernden Resistenzsteigerung der Kapillaren und Verkürzung der Blutungszeit<sup>2)</sup> auswirkt. Diese sekundäre Wirkung wird offenbar von einem physiologischen Umwandlungsprodukt des Adrenalins ausgeübt, wie es im Adrenochrom oder Leukoadrenochrom vorliegt.

*Parrot & Cottereau*<sup>3)</sup>, sowie *Prévost et al.*<sup>4)</sup> haben denn auch auf die stark kapillarresistenzerhöhende Wirkung des Adrenochroms bzw. Jodadrenochroms und Adrenochrom-semicarbazons hingewiesen. Adrenochrom, das eine dunkelrote Substanz darstellt, wird durch

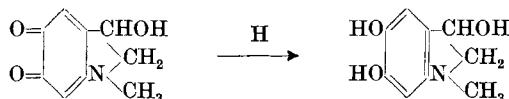
<sup>1)</sup> *Parrot & Lavollay*, C. r. **218**, 211 (1944).

<sup>2)</sup> *Derouaux*, Arch. Int. Pharmacol. Thérap. **65**, 125 (1941).

<sup>3)</sup> *Parrot & Cottereau*, C. r. Soc. Biol. **139**, 902 (1945).

<sup>4)</sup> *Prévost, Cottereau & Parrot*, C. r. Soc. Biol. **141**, 1043 (1947).

Reduktionsmittel wie Vitamin C, SO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S oder katalytisch mit Wasserstoff und in vivo reduziert zum Trioxy-N-methyl-2,3-dihydro-indol oder Leukoadrenochrom<sup>1)</sup>, d.h. zu einem substituierten 4-Amino-brenzcatechin:



Diese Körperklasse dürfte nach dem oben Gesagten eine Wirkung auf Lecithin erwarten lassen. Bei der Prüfung von 4-Amino-brenzcatechin auf den Lecithinfilm sahen wir tatsächlich eine starke Wirkung, die durch Alkylierung der Aminogruppe gesteigert wird, während sie durch Neutralisieren der basischen Funktion des N-Atoms durch Acylierung oder Sulfonylierung stark reduziert wird oder ganz ausbleibt.

Durch Einführung einer Dimethyl- oder Diäthylaminoäthylgruppe in diese Moleküle werden sie wieder aktiv. Es ist offenbar eine schwach saure und eine basische Gruppe, d.h. eine Zwitterion-Konfiguration (wie sie ja auch im Lecithin vorhanden ist) der Wirkung förderlich. Die Prüfung des Adrenochroms und des Leukoadrenochroms werden wir durchführen, sobald uns die Substanzen zur Verfügung stehen.

#### Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluss einer Anzahl verschiedener Verbindungen auf die durch Lecithin herabgesetzte Grenzflächenspannung zwischen Chloroform und Wasser bzw. Pufferlösungen nach einer neuen Methode gemessen. Dabei wurde eine bemerkenswerte Parallelität gefunden zwischen der physiologischen kapillarresistenzsteigernden Wirkung und dem Einfluss auf den Lecithinfilm. Die stärkste „Antilecithin-Wirkung“ wurde festgestellt bei 4-Amino-brenzcatechinen als Modelle für Leukoadrenochrom. Stark wirksam in abnehmender Reihenfolge sind ferner Vitamin C, Rutin, Quercetin; Adrenalin. Notwendig für die Wirkung scheint eine saure oder phenolische 0-Dioxy-Konfiguration in der Molekel zu sein. Bemerkenswert ist auch die mässige Wirkung des Histamins und die völlige Unwirksamkeit der Salicylsäure bei Gegenwart von Pufferlösung. Die spezifische Wirkung der als kapillardichtend bekannten Körper wie Rutin, Quercetin usw. auf den Lecithinfilm berechtigt u.E. zur Vermutung, dass die physiologische Aktivität dieser Körper mit der Einwirkung auf Lecithin verknüpft ist.

Ob diese Vermutung zutreffend ist, muss die pharmakologische Prüfung der erwähnten Substanzen, die in unserem Laboratorium auf breiter Basis im Gange ist, abklären.

Wissenschaftliche Abteilung der *Dr. A. Wander AG.*, Bern.  
Leiter: P.-D. Dr. med. *G. Schönholzer.*

<sup>1)</sup> *Guggenheim*, Die biogenen Amine, 4. Aufl., S. 560.