VIII.

Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge.

Von

Heinrich Wieland-Freiburg i. Br.

Vorwort.

Wenn das Thema der Oxydationsvorgänge in dem nachstehenden Referat kurz behandelt wird, so ist dies nur unter Verzicht auf eine historische Darstellung der darüber aufgestellten Theorien möglich. Es erschien vielmehr zweckmässig und im Sinne der Herausgeber, auf deren Bitte die Zusammenfassung geschrieben wurde, das Gebiet von der Gedankenrichtung aus zu behandeln, die eben die vom Verfasser vertretene Auffassung vom Wesen der Oxydation beherrscht. So wird man mit Recht das Referat mit einer gewissen Einseitigkeit abgefasst finden. Man wird auch feststellen, dass die Linie der sicheren „Ergebnisse“ häufig überschritten, dass die Darstellung vielfach durchsetzt ist mit hypothetischen Einschlägen und mit Ableitungen, die der experimentell gesicherten Grundlage entbehren. Dies liegt in der Natur des Stoffes und in der bewussten Absicht des Verfassers. Die hier vertretenen Vorstellungen sind bisher nur auf Teilgebieten der biologischen Oxydation experimentell geprüft worden und haben sich dort bewährt. Sie streben darnach, in weiterem Umfang der entscheidenden Instanz des Experiments zugeführt zu werden. Die einfache Grundreaktion der Wasserstoffverschiebung führt mit zwingender Gewalt zu einer einheitlichen Umfassung aller Zellvorgänge, bei denen irgend eine Änderung des Oxydationswertes der beteiligten Stoffe im Spiele ist. Damit geht die neue Theorie über den Bezirk der eigentlichen Oxydation hinaus und zieht mannigfache Prozesse in ihren Kreis, denen man bisher einen besonderen Reaktionsmechanismus untergelegt hat.

So hat die Reichweite der Theorie schon jetzt, wo sie noch der Stütze zahlloser Versuche bedarf, nach einer gewissen Ausschöpfung der in ihr enthaltenen Möglichkeiten verlangt, teils um ein einigermaßen abgerundetes Bild ihrer Anwendbarkeit hinzustellen, teils um zu weiterer Prüfung im weit verzweigten Lager der biologisch Forschenden anzuregen. Dass über die

endgültigen „Ergebnisse“ unserer Forschung vom Wesen der Oxydationsvorgänge wohl erst nach Jahren wird berichtet werden können, dessen ist sich der Verfasser klar bewusst.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
A. Definition und Einteilung der Oxydationsreaktionen	481
I. Die echte Oxydation	481
II. Die Dehydrierung	484
Das Schicksal des Wasserstoffs	486
III. Die Dehydrierung unter Eintritt von Sauerstoff	487
Zur Kinetik	488
Die Vorstellung vom aktiven Sauerstoff	490
B. Die Theorie der Wasserstoff-Aktivierung	490
I. Der Vorgang ausserhalb der Zelle	491
II. Die Dehydrierung durch Enzyme. Die Essigsäuregärung	493
Über das Schardingersche Enzym	495
Die Cannizzarosche Reaktion	495
III. Die weitere Entwicklung der Dehydrierungstheorie	497
IV. Andere Wasserstoffakzeptoren. Die Arbeiten von W. Lipschitz	504
V. Über die Rolle der Peroxyde bei der biologischen Oxydation	506
VI. Über gestufte Dehydrierung	509
VII. Atmung und Gärung	510
VIII. Zur Thermochemie der Hydrierungs- und Dehydrierungsvorgänge	514
IX. Zur Theorie der katalytischen Wirkung	515

Literatur.

(Es sind aus der Fülle des Materials hier nur die Arbeiten angeführt, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem referierten Stoffgebiet stehen. Die Literatur bis zum Jahre 1912 ist so gut wie lückenlos gesammelt in Battelli und Stern, Diese Ergebnisse, Bd. XII, 1912 und in Handbuch der Biochemie von Oppenheimer: A. Bach, Oxydationsprozesse in der lebenden Substanz. Ergänzungsband 1913.)

Abkürzungen: B. = Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.

B. Z. = Biochemische Zeitschrift.

H. = Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiolog. Chemie.

1. Bach, A. und R. Chodat, Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle IV. B. **36**. 600. 1903.
2. Dieselben, Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle VI. B. **36**. 1756. 1903.
3. Derselbe und J. Tscherniak, Zur Reinigung der Peroxydase. B. **41**. 2345. 1908.
4. Derselbe, Zur Kenntnis der Reduktionsfermente I. B. Z. **31**. 443. 1911.
5. Derselbe, Zur Kenntnis der Reduktionsfermente II. B. Z. **33**. 282. 1911.
6. Derselbe, Zur Kenntnis der Reduktionsfermente III. B. Z. **38**. 154. 1912.
7. Derselbe, Über das Wesen der sog. Tyrosinasewirkung. B. Z. **60**. 221. 1914.
8. Battelli, F. und L. Stern, Die Alkoholoxydase in den Tiergeweben. B. Z. **28**. 145. 1910.
9. Dieselben, Die Aldehydasen in den Tiergeweben. B. Z. **29**. 130. 1910.
10. Dieselben, Die Oxydation der Bernsteinsäure durch Tiergewebe. B. Z. **30**. 172. 1910.
11. Dieselben, Die Oxydation der Zitronen-Äpfel-Fumarsäure durch Tiergewebe. B. Z. **31**. 478. 1911.
12. Dieselben, Zur Kenntnis des Pneins. B. Z. **33**. 315. 1911.

13. Dieselben, La nature des ferments oxydants et des ferments réducteurs. C. r. d. l. Soc. de Biol. **83**. 1544. 1920.
14. Dieselben, Untersuchungen über die Fumarase usw. Ebenda **84**. 305. 1920.
15. Dieselben, Le mécanisme d'action des ferments oxydants et des ferments réducteurs. Arch. internat. de Physiol. XVIII. 403. 1921.
16. Bredig, G. und F. Sommer, Die Schardingersche Reaktion und ähnliche enzymartige Katalysen. Zeitschr. f. phys. Chem. **70**. 34. 1909.
17. Dakin, H., Oxidation of phenylderivates of fatty acids by the animal organism. Journ. of Biol. Chem. **4**. 419.
18. Derselbe, The mode of oxidation in the animal organism of phenylderivates of fatty acids. Journ. of Biol. Chem. **6**. 203. 1909.
19. Derselbe, Oxidations and reduktions in the animal body 1912.
20. Einbeck, Hans, Über das Vorkommen von Bernsteinsäure im Fleischextrakt und im frischen Fleische. H. **87**. 145. 1913.
21. Derselbe, Über das Vorkommen der Fumarsäure im frischen Fleische. Ebenda. **90**. 301. 1914.
22. Embden, H. K., Baldes und E. Schmitz, Über den Chemismus der Milchsäurebildung aus Traubenzucker im Tierkörper. B. Z. **45**. 108. 1912.
23. Derselbe und Oppenheimer, Über den Abbau der Brenztraubensäure im Tierkörper. B. Z. **45**. 186. 1912.
24. Derselbe und verschiedene Mitarbeiter, Neuere Arbeiten über den Abbau des Traubenzuckers im Muskel. H. **93**, **94**, **98**, **101** u. f.
25. Friedmann, E., Zur Kenntnis des Abbaus der Karbonsäuren im Tierkörper. Hofmeisters Beitr. **11**. 365.
26. Derselbe, Das Verhalten der Benzoylessigsäure im Tierkörper. B. Z. **27**. 119. 1910.
27. Derselbe, Über Dehydrierung im Tierkörper. B. Z. **35**. 49. 1911.
28. Derselbe und C. Maase, Die Überführung von Krotensäure in 1-, β -Oxybuttersäure durch Leberbrei. B. Z. **55**. 450. 1913.
29. Derselbe, Weitere Versuche über die Bildung von Oxybuttersäure aus Krotensäure durch Leberbrei. B. Z. **61**. 281. 1914.
30. Gottschalk, A., Über den Begriff des Stoffwechsels in der Biologie. Abhandl. zur theoret. Biologie. Heft 12. Berlin. 1921.
31. Hahn, M., Die Zymasegärung. S. 348. München 1903.
32. Harden und Norris, The reducing enzymes of dried yeast and of rabbit muscle. Biochem. Journ. IX. 330. 1915.
33. Harries, C. und W. Nagel, Zur Kenntnis der Aleuritinsäure. Wissenschaftl. Veröffentlichungen aus dem Siemens Konzern. 1. 3. Heft. 178. 1922. Verlag J. Springer.
34. Heffter, A., Die reduzierenden Bestandteile der Zelle. Med.-naturw. Arch. **1**. 81. 1908.
35. Derselbe, Gibt es reduzierende Fermente im Tierkörper? Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Schmiedeberg Festschr. 253. 1908.
36. Hopkins, F. G., On an autoxidizable constituent of the cell. Biochem. Journ. XV. 286. 1921.
37. Knoop, Franz, Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper. Hofmeisters Beitr. **6**. 150. 1905.
- 37a. Derselbe, Über Reduktionen und Oxydationen und eine gekoppelte Reaktion im intermediären Stoffwechsel des Tierkörpers. B. Z. **127**. 200. 1922.
38. Lintner, F. C. und H. J. v. Liebig, Über die Reduktion des Furfurols durch Hefe bei der alkoholischen Gärung. H. **72**. 449. 1911.
39. Derselbe und H. Lüers, Über die Reduktion des Chloralhydrats durch Hefe. H. **88**. 122. 1913.
40. Lipschitz, W., Mechanismus der Giftwirkung aromatischer Nitroverbindungen. H. **109**. 189. 1920.
41. Derselbe und A. Gottschalk, Die Reduktion der aromatischen Nitrogruppe als Indikator von Teilvorgängen der Atmung und der Gärung.
I. Versuche an atmenden Zellen. Pflügers Archiv. **191**. 1. 1921.

42. Dieselben, II. Versuche an gärenden Zellen. Ebenda. **191**. 33. 1921.
43. Derselbe und G. Hertwig, Erhaltung der Funktionen aerober Zellen bei Ersatz des freien Sauerstoffs durch chemisch gebundenen: Pseudoanoxybiose. III. Versuche an Spermatozoen. Ebenda. **191**. 51. 1921.
44. Loeb, Adam, Über das Verhalten der Essigsäure bei künstlicher Durchblutung der Leber. B. Z. **47**. 11. 1912.
45. Loew, O., On Catalase. U. S. Dept. of Agricult. Rep. Nr. 68. 1901.
46. Meyerhof, Otto, Über scheinbare Atmung abgetöteter Zellen durch Farbstoffreduktion. Pflügers Archiv. **149**. 250. 1913.
47. Derselbe, Die Wirkung des Methylenblaus auf die Atmung lebender und getöteter Staphylokokken. Pflügers Arch. **169**. 87. 1917.
48. Derselbe, Der Oxydationsvorgang in getöteter Hefe und Hefeextrakt. Ebenda. **170**. 367. 1918.
49. Derselbe, Untersuchungen zur Atmung getöteter Zellen. Ebenda. **170**. 428. 1918.
50. Derselbe, Über die Atmung der Froschmuskulatur. Ebenda. **175**. 20. 1919.
51. Derselbe, Über das Vorkommen des Koferments der alkoholischen Hefegärung im Muskelgewebe usw. H. **101**. 165. 1918.
52. Derselbe, Über das Gärungskoferment im Tierkörper. H. **102**. 1. 1918.
- 52a. Müller, Hans, Über Beziehungen zwischen Fetten und Kohlehydraten. Helvet. chim. act. V. **163**. 1922.
53. Neubauer, Otto, Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus. Arch. f. klin. Med. **95**. 246. 1909.
54. Neuberg, Carl und E. Welde, Umwandlung aliphatischer Nitrokörper in Aminoverbindungen. B. Z. **62**. 470. 1914.
55. Dieselben, Umwandlung aromatischer und fettaromatischer Aldehyde in Alkohole. B. Z. **62**. 477. 1914.
56. Dieselben, Umwandlung von Thiosulfat in Schwefelwasserstoff und Sulfit durch Hefe. B. Z. **67**. 111.
57. Dieselben, Die Überführung des Formaldehyds in Methylalkohol. B. Z. **67**. 104. 1914.
58. Derselbe und F. F. Nord, Die enzymatische Umwandlung des Thioazetaldehyds in Äthylmercaptan. B. Z. **67**. 24. 1914.
59. Derselbe und E. Schwenk, Umwandlung von Äthylthiodisulfid in Äthylmercaptan. B. Z. **71**. 118. 1915.
60. Derselbe und Ringer, Die Bernsteinsäuregärung der Ketoglutarinsäure. B. Z. **71**. 226.
61. Derselbe, Über den Zusammenhang der Gärungserscheinungen in der Natur. Festschrift der Kaiser-Wilhelm-Gesellsch. z. Förderung d. Wissensch. zum 10jähr. Jubiläum 1921. 162.
62. Derselbe, Die zahlreichen Abhandlungen des Verfassers über die alkoholische Gärung finden sich in der Biochem. Zeitschrift und sind nicht eigens zitiert.
63. Palladin, W. und E. Lowtschinowskaja, Durch abgetötete Hefe hervorgerufene Oxydation und Reduktion auf Kosten des Wassers. B. Z. **65**. 1914.
64. Derselbe, Die zahlreichen Arbeiten über Pflanzenatmung in Zeitschrift für Gärungsphysiologie und in Biochem. Zeitschr. werden nicht einzeln zitiert.
65. Parnas, Jakob, Über fermentative Beschleunigung der Cannizzaroschen Aldehydumlagerung durch Gewebssäfte. B. Z. **28**. 274. 1910.
66. Spiro, K., Zur Lehre von der Wirkung der Salze. B. Z. **93**. 391. 1918.
67. Strecker, A., Notiz über eine eigentümliche Oxydation durch Alloxan. Annalen d. Chem. **123**. 363. 1862.
68. Thunberg, Torsten, Studien über die Beeinflussung des Gasaustausches des überlebenden Froschmuskels durch verschiedene Stoffe. Skand. Arch. f. Phys. **22**. 430. 1909. **24**. 23. 1910. **25**. 37. 1911.
69. Derselbe, Die biologische Bedeutung der Sulfhydrylgruppe. Ergebnisse der Physiologie. **11**. 1911.
70. Derselbe, Zur Kenntnis der Einwirkung tierischer Gewebe auf Methylenblau. Skand. Arch. f. Physiol. **35**. 165. 1917.

71. Derselbe, Zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels und der dabei wirksamen Enzyme. *Ebenda.* **40.** 1. 1920.
72. Traube, Wilhelm, Die Autoxydation aliphatischer Amino- und Polyhydroxylverbindungen. *B.* **43.** 763. 1910.
73. Warburg, Otto, Über Verbrennung der Oxalsäure an Blutkohle und die Hemmung dieser Reaktion durch indifferente Narkotika. *Pflügers Arch.* **155.** 547. 1914.
74. Derselbe, Über die Rolle des Eisens in der Atmung des Seeigels. *H.* **92.** 231. 1914.
75. Derselbe und E. Negelein, Über die Oxydation des Zystins und anderer Aminosäuren an Blutkohle. *B. Z.* **113.** 257. 1920.
76. Derselbe, Physikalische Chemie der Zellatmung. Jubiläumsschrift d. Kaiser-Wilhelm-Gesellsch. 1921. 224. Jul. Springer. *B. Z.* **119.** 134. 1921.
77. v. Wartenberg, H. und B. Sieg, Über den Mechanismus einiger Verbrennungen. *B.* **53.** 2192. 1920.
78. Wieland, Heinrich, Über Hydrierung und Dehydrierung. *B.* **45.** 484. 1912.
79. Derselbe, Zur Verbrennung des Kohlenoxyds. *Ebenda.* **45.** 679. 1912.
80. Derselbe, Über die katalytische Umwandlung von Schwefeldioxyd in Schwefelsäure. *Ebenda.* **45.** 685. 1912.
81. Derselbe, Studien über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. *Ebenda.* **45.** 2606. 1912.
82. Derselbe, Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. *Ebenda.* **46.** 3327. 1913.
83. Derselbe, Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. III. *Ebenda.* **47.** 2085. 1914.
84. Derselbe, Desgl. IV. *Ebenda.* **54.** 2353. 1921.
85. Willstätter, R. und Stoll, A., Über Peroxydase. *Annalen d. Chem.* **416.** 21. 1917.
86. Derselbe, Über Peroxydase. II. *Annalen d. Chem.* **422.** 47. 1921.

A. Definition und Einteilung der Oxydationsreaktionen.

Mit dem Begriff „Oxydation“ im engeren Sinn bezeichnen wir allgemein alle Vorgänge, bei denen Sauerstoff, sei er molekular, atomar oder irgendwie gebunden, sich umsetzt.

I. Die echte Oxydation.

Die meisten Oxydationsreaktionen sind mit einem Abfall der chemischen Spannkraft des Sauerstoffs, d. h. mit positiver Wärmetönung verbunden. Es gibt aber auch Ausnahmen, zu denen die Verbrennung des Stickstoffs zu Stickoxyd gehört; dabei wird, unter Aufnahme von Energie, das Oxydationspotential des Sauerstoffs gesteigert. Der, wenn auch nicht in seinem Verlauf, so doch in seinem Endergebnis einfachste Oxydationsprozess besteht in der direkten Vereinigung von Sauerstoff mit dem zweiten Reaktionsteilnehmer, in der Bildung von Oxyden. Hierher gehören die elementaren Oxydationsvorgänge der anorganischen Chemie, die Entstehung der Metalloid-oxys wie H_2O , NO , SO_2 , Cl_2O , P_2O_5 , CO , CO_2 , SiO_2 , ferner der Metalloxyde, wie Na_2O_2 , Ag_2O , ZnO , HgO , PbO , CuO usw. Soweit an Oxydationen dieser Art der elementare Sauerstoff selbst, das Molekül $\text{O}=\text{O}$ beteiligt ist, soweit wir also auf dem Gebiet der sog. Autoxydation stehen bleiben, finden wir für ihren Verlauf eine befriedigende Erklärung in der hauptsächlich von C. Engler vertretenen Theorie, nach welcher das Sauerstoffmolekül zuerst als solches, als O_2 , in die

Reaktion eintritt. Wir müssen uns bei der theoretischen Behandlung der Reaktionsweise des Sauerstoffmoleküls von vornherein der Tatsache bewusst sein, dass in dem System $O=O$ jeder Eingriff in erster Linie die Doppelbindung, ganz im gleichen Sinn wie beim Äthylen $H_2C=CH_2$ auf dem Wege der Addition zu lösen hat und dass erst von dieser primären Reaktionsphase aus die Zerlegung zwischen den beiden Sauerstoffatomen erfolgen kann. Das Prinzip dieser Reaktionsweise wird am einfachsten Beispiel, an der Bildung des Wassers aus den Elementen, sofort klar. Hier ist das primäre Auftreten von Hydroperoxyd durch neuere Untersuchungen sichergestellt:

Durch hydrierende Spaltung zerlegt ein zweites Molekül Wasserstoff das Peroxyd in 2 Mol. Wasser

Auf dieser Grundlage ergibt sich eindeutig der Verlauf der bisher zusammengefassten Autoxydationsprozesse. Von ihnen sind ihrem Mechanismus nach auszuschliessen diejenigen Oxydationen, bei denen unter dem Einfluss von extrem hoher Temperatur oder von strahlender Energie das Sauerstoffmolekül eine Dissoziation in Atome erfährt. Hierher gehört die Verbrennung des Stickstoffs und unter anderem alle Oxydationsvorgänge, die sich unter dem Einfluss der dunkeln elektrischen Entladung vollziehen.

Die Fähigkeit zur direkten Aufnahme von Sauerstoff im Sinne der Autoxydation beschränkt sich nicht auf Elemente. Wir finden ganz allgemein ungesättigte Verbindungen geeignet, sich mit ihm zu vereinigen. Erwähnt sei die Autoxydation von Stickoxyd zu Stickstoffdioxyd

der Übergang von Metalloxyd in eine höhere Oxydationsstufe, z. B.

der von tertiären Phosphinen in Phosphinoxyde, z. B.

und von Kakodyl in Kakodyloxyd

Bei organischen Stoffen wird die Autoxydation unter einfacher Sauerstoff-einfuhr nicht gerade häufig angetroffen. Die Autoxydation des Kohlenoxyds gehört im Prinzip hierher, obwohl sie, wie später gezeigt werden wird, einen anderen Verlauf nimmt. Es können nur ungesättigte Verbindungen des Kohlenstoffs direkt mit Sauerstoff zusammentreten. So vor allem alle Derivate

des dreiwertigen Elements, die freien Kohlenstoffradikale von der Art des Triphenylmethyls.

Weiterhin die Olefine, die sich mit Sauerstoff in erster Phase auch zu Peroxyden absättigen.

Als bekanntestes Beispiel sei das schon von Schönbein in dieser Richtung untersuchte Terpentinöl erwähnt. Auch die ungesättigte Carbonylgruppe, $-\text{HC}=\text{O}$ in den Aldehyden ist der Autoxydation zugänglich. Die ersten isolierbaren Reaktionsprodukte sind hier die Persäuren (A. v. Baeyer und Villiger)

Peroxyde können nur aus molekularem Sauerstoff entstehen. Die Produkte der Autoxydation müssen jedoch nicht als solche auftreten, da die primären Additionsverbindungen des Sauerstoffs häufig schon bei tiefer, stets bei erhöhter Bildungstemperatur in Oxyde oder in anderer Richtung zerfallen. Die Zufuhr von Sauerstoff kann in allen Fällen, in denen das Oxydationsprodukt kein Peroxyd-System enthält, auch auf dem Weg der Übertragung erfolgen, in der Weise, dass Sauerstoff unter Abfall der Affinität von einem Molekül A an ein anderes B abgegeben wird. Damit ist die Funktion der eigentlichen Oxydationsmittel bei der einfachsten Form der Oxydation definiert. Aber die Beispiele für die Reaktion werden in der organischen Chemie über die für die Autoxydation aufgeführten hinaus nicht erheblich vermehrt. Wir nennen die Oxydation der Cyanide zu Cyanaten

und die oxydative Überführung organischer Schwefel-, Stickstoff-, Phosphor-, Arsenverbindungen in höhere Wertigkeitsstufen, z. B. von Sulfiden in Sulfone

oder von Azo- in Azoxyverbindungen

Auch die Sprengung der Kohlenstoff-Doppelbindung, beispielsweise durch Permanganat, schliesst sich hier an.

II. Die Dehydrierung.

Eine zweite, weit umfangreichere Gruppe von Oxydationsreaktionen besteht nicht in der Zufuhr von Sauerstoff, sondern in der Wegnahme von Wasserstoff; es ist zweckmässig, hier von einer Dehydrierung zu sprechen.

Die Dehydrierung von Schwefelwasserstoff zu Schwefel, von Ammoniak und Hydrazin zu Stickstoff, von Hydroperoxyd zu Sauerstoff, Jodwasserstoff zu Jod sind die einfachsten Reaktionen dieser Art. Wir fügen ihnen an die „Oxydation“ der schwefligen Säure zu Schwefelsäure und die der phosphorigen Säure zur Phosphorsäure

Derartige Reaktionen spielen in der organischen Chemie eine überaus wichtige Rolle. Ihr Effekt besteht in einer Verminderung der Wasserstoffwertigkeit und gleichzeitig bei sauerstoffhaltigen Substanzen in einer entsprechenden Zunahme der gebundenen Sauerstoffäquivalente. Der einfachste Fall wird durch die Dehydrierung einer gesättigten Kette dargestellt

Er tritt praktisch als oxydative Dehydrierungsreaktion nicht häufig in Erscheinung weil das entstehende Äthylensystem zumeist der weiteren, echten Oxydation anheimfällt.

Von grosser Bedeutung ist dagegen die Dehydrierung der Alkohole, die nach dem ganz analogen Schema

vor sich geht und je nach dem Charakter des Alkohols zum Aldehyd oder Keton führt. Dieser Reaktion nahe verwandt ist die der Umwandlung von Ameisensäure in Kohlendioxyd.

In der aromatischen Reihe interessiert besonders die Dehydrierung der Phenole. Hier sind die zweiwertigen mit o- oder p-ständigen Hydroxylgruppen — Brenzkatechin und Hydrochinon und ihre Derivate — dadurch ausgezeichnet, dass sie unter Verlust der beiden Wasserstoffatome von den Hydroxylen in Chinone übergehen.

Diese typische Dehydrierungsreaktion beschränkt sich nicht auf die Gruppe Phenol-Chinon, wir treffen sie in grundsätzlich gleicher Form auch in der grossen Klasse der p-Phenylendiaminderivate. Manche von den aus Phenolen hervorgehenden Chinonen besitzen schon Farbstoffcharakter, in der Stickstoffreihe treten stets Farbstoffe auf. Der einfachste Vorgang dieser Art ist die Dehydrierung von Phenylendiamin zu Chinondiimin

Besonders bemerkenswert ist hier die Tatsache, dass auch die „Oxydation“ tertiärer und ditertiärer Derivate dieser Gruppe zu Farbstoffen in der Fortnahme von Wasserstoff ihre Ursache hat. Es sind stets die Salze, aus denen die Farbstoffe entstehen. Dies gilt z. B. für das tetramethylierte p-Phenylendiamin, dessen Reaktion nachstehend formuliert wird:

Endlich soll hier noch erwähnt werden, dass auch die häufig zum Nachweis einer Oxydationswirkung benutzte Leukobase des Malachitgrüns auf Grund der gleichen Veränderung in den Farbstoff übergeführt wird.

Es sind die fettgedruckten Wasserstoffatome, deren Entfernung die Ursache für die Bildung des Farbstoffs ist.

Für die Dehydrierung der einwertigen Phenole gelten die gleichen Gesichtspunkte. Hier verliert die eine vorhandene Hydroxylgruppe ihr Wasserstoffatom. Eine Absättigung kann nur eintreten, wenn sich zwei dehydrierte Moleküle vereinigen. Dies geschieht in der p-Stellung zur OH-Gruppe, es entsteht auf Umwegen ein zweiwertiges Phenol der Biphenylreihe, das dann weiter zum Chinon dehydriert werden kann.

Als letztes Beispiel einer bekannten Dehydrierungsreaktion sei die vom Indigweiss zum Indigofarbstoff angeführt, die dem System Hydrochinon-Chinon vollkommen gleichartig verläuft.

Alle diese Reaktionen sind hier formuliert worden, weil sie bei biochemischen Untersuchungen eine Rolle spielen.

Das Schicksal des Wasserstoffs.

1. Der Wasserstoff, der entfernt wird, tritt immer als Wasser im Endprodukt auf, wenn gebundener Sauerstoff zu seiner Wegnahme dient. (Oxydative Dehydrierung.)

2. Findet die Dehydrierung jedoch mit Hilfe von molekularem Sauerstoff, also autoxydativ statt, so erscheint als Reaktionsprodukt in allen Fällen primär Hydroperoxyd, gemäss der Gleichung

3. Endlich kann bei einer Dehydrierung Sauerstoff vollständig fehlen; dem Stoff RH_2 wird der Wasserstoff auf Grund grösserer Affinität durch den Stoff A entzogen.

In durchaus verkehrter Weise wird selbst diese Form der typischen Dehydrierung noch als „Oxydation“ bezeichnet. Sie wird uns im folgenden ganz besonders interessieren.

4. Die Abspaltung des Wasserstoffs kann in fast allen Fällen auch auf dem Wege der einfachen Dissoziation erfolgen. Die meisten Wasserstoffverbindungen, deren oxydative Dehydrierung bisher besprochen wurde, bedürfen zur Dissoziation eines gewissen Energieaufwandes. Es strebt nämlich der Dehydrierung entgegen die rückläufige Reaktion der Hydrierung,

oder bei organischen Verbindungen:

Man erkennt ohne weiteres, dass hier Gleichgewichte vorliegen, deren Zusammensetzung sich mit der Temperatur ändert. Aus der Tatsache, dass in allen aufgeführten Beispielen die Gegenreaktion exothermisch, d. h. mit positiver Wärmetönung, verläuft, ergibt sich auf Grund einer elementaren thermodynamischen Regel, dass eine Dissoziation erst bei erhöhter Temperatur stattfinden kann. Aus diesen Verhältnissen geht hervor, dass bei der Dehydrierung Arbeit geleistet werden muss. Soll sie bei Normaltemperatur zustande kommen, so ist dies nur möglich, wenn ein Energie liefernder chemischer Prozess, im Falle der oxydativen Dehydrierung die Verbrennung des Wasserstoffs, sie bestreitet.

III. Die Dehydrierung unter Eintritt von Sauerstoff.

Ehe die zweite Form der Oxydation, die Dehydrierung, die im vorliegenden Zusammenhang hauptsächlich interessiert, von weiteren Gesichtspunkten aus behandelt wird, ist noch der dritte Typ einer oxydativen Umsetzung zu besprechen, der scheinbar von besonderer Natur ist. Es ist dies der Fall, bei dem gleichzeitig mit der Herausnahme von Wasserstoff Sauerstoff in das Molekül eintritt. Ein Beispiel haben wir schon in der Gruppe II (S. 484) angetroffen. Es liegt vor im Übergang von Schwefeldioxyd zur Schwefelsäure.

Diese Reaktion wird gewöhnlich wie folgt, formuliert

Wir haben die Korrektur oben schon vorgenommen und haben festgestellt, dass die Dehydrierung des Hydrats, der schwefligen Säure, ohne Einwanderung von Sauerstoff vor sich geht; das neue Sauerstoffatom stammt nicht aus dem Oxydationsmittel, sondern aus dem Wasser.

Ammoniak wird durch die üblichen Oxydationsmittel unter geeigneten Temperaturbedingungen zu elementarem Stickstoff dehydriert. Die katalytische Autoxydation von Ammoniak zu Stickoxyd mit Platinasbest, die heute die Grundlage der Salpetersäureindustrie bildet, muss anders verlaufen, da Stickstoff sich unter den angewandten Bedingungen nicht oxydieren lässt. Es spricht vieles dafür, dass hierbei das Hydrat des Ammoniaks, das Ammoniumhydroxyd eine Dehydrierung erfährt (vgl. dazu W. Traube 72).

Die Verbrennung von Methan geht nach den Untersuchungen von Bone und anderen über die Stufen Methylalkohol Formaldehyd. Auch hier liegt eine Dehydrierung mit gleichzeitiger Sauerstoff-Einfuhr vor. Der eingeführte Sauerstoff wird in der Regel aus der Anlagerung von Wasser stammen. Es steht indessen nichts im Wege, dass er von freiem oder gebundenem Sauerstoff geliefert wird, indem auf den primären Vorgang der Dehydrierung eine wahre Oxydation folgt. Als Beispiel wäre hier die Verbrennung von Schwefelwasserstoff zu Schwefeldioxyd anzuführen.

Ein Überblick über das Gesamtgebiet führt zu folgender Zusammenfassung:

- I. Wahre Oxydation unter Einwanderung von Sauerstoff.
Oxydationsmittel:
 1. gebundener,
 2. freier Sauerstoff, atomar und molekular. Ozon.
- II. Dehydrierung. Die Entfernung des Wasserstoffs erfolgt:
 1. durch gebundenen Sauerstoff, d. h. durch ein Oxydationsmittel;
 2. durch molekularen Sauerstoff;
 3. durch andere Wasserstoffakzeptoren;
 4. durch Dissoziation.
- III. Dehydrierung unter Sauerstoff-Einfuhr. Sie kann erfolgen:
 1. als Ergebnis von Dehydrierung (II) + Wasseranlagerung + Dehydrierung (II) usw.
 2. als Summenreaktion von (II) + (I).

Zur Kinetik.

Nach dieser kurzen allgemeinen Erörterung der Oxydationsmöglichkeiten führt die Frage nach der Kinetik dieser Vorgänge, nach der Oxydationsgeschwindigkeit, auf das engere Gebiet der biologischen Oxydation, das hier in seiner neueren Entwicklung behandelt werden soll.

Der molekulare Sauerstoff kommt primär als einziges „Oxydationsmittel“ in Frage. Er besitzt bei Normaltemperatur, auf die wir die weiteren Ausführungen beschränken, eine sehr geringe Reaktionsfähigkeit. Er bleibt, wie wir wissen, völlig passiv in Reaktionssystemen, die von grosser potentieller

Energie erfüllt sind. So vereinigen sich Wasserstoff und Sauerstoff unendlich langsam, und die gesamte organische Materie befindet sich in gleicher Weise, umgeben von atmosphärischem Sauerstoff, in metastabilem Zustand. Bei ihrer Verbrennung werden, ebenso wie bei der Verbindung von Wasserstoff und Sauerstoff grosse Energiemengen frei, und erst dann ist der stationäre Zustand erreicht. Die Thermodynamik der Vorgänge wird also von der Kinetik im Stich gelassen. Die Geschwindigkeit einer Reaktion steht in umgekehrter Beziehung zum ihr entgegenstehenden inneren Widerstand der Komponenten, der in keiner Weise gesetzmässig beherrscht wird und dessen Annahme eigentlich kaum mehr als eine Umschreibung ungeklärter Verhältnisse bedeutet. Man muss sich hüten, eine Proportionalität zwischen Wärmetönung und Geschwindigkeit einer Reaktion anzunehmen. Das zeigt am deutlichsten die Gegenüberstellung zweier Autoxydationsprozesse. Die Vereinigung von Sauerstoff und Wasserstoff zu Wasser, einer der energiereichsten chemischen Prozesse geht unendlich langsam vor sich, während ein Aldehyd, z. B. Acetaldehyd mit molekularem Sauerstoff zwar unter geringer Wärmetönung, aber mit erheblicher Geschwindigkeit zur Persäure zusammentritt.

Die Widerstände, die sich dem Ablauf einer Reaktion entgegenstellen, werden durch Treibmittel besonderer Art, die Katalysatoren, überwunden. Ihr Eingreifen bedeutet die mehr oder weniger beschleunigte Aufhebung des metastabilen Zustandes. Ohne dass das Wesen der Katalyse hier allgemein erörtert werde, sei nur betont, dass ein Katalysator lediglich die Geschwindigkeit eines chemischen Vorgangs beeinflusst, dass er aber an den von der Thermodynamik vorgeschriebenen Gesetzen, beispielsweise bei einer Gleichgewichtsreaktion, nicht im mindesten rüttelt.

Der lebende Organismus bedarf zur Bestreitung seiner Ausgaben an Wärme und motorischer Arbeit, zur Unterhaltung des Gesamt-Stoffwechsels dauernd fliessender Energiequellen, die ihm in exothermischen Oxydationsprozessen zur Verfügung stehen. Die Substrate dieser Oxydationen gehören fast ausschliesslich den drei Grundklassen der organischen Nahrungsstoffe an, deren hydrolytische Endprodukte, die einfachen Zucker, Fettsäuren und Glycerin und schliesslich die α -Aminosäuren hier chemisch allein in Betracht kommen. Das oxydierende Agens ist der auf der Blutbahn in die Zelle beförderte molekulare Sauerstoff der Atmosphäre. Die Endprodukte der Reaktion sind Kohlendioxyd und Wasser, neben Ammoniak. Keiner der erwähnten Stoffe vermag mit molekularem Sauerstoff bei Temperaturen um 36° mit messbarer Geschwindigkeit in Reaktion zu treten. Daraus ergibt sich als unerlässliche Folgerung, dass die biologischen Oxydationsprozesse in irgend einer Weise katalytisch beeinflusst werden müssen.

Die Vorstellung vom aktiven Sauerstoff.

Über die Natur des oxydativen Eingriffs lässt sich sagen, dass bei dem chemischen Charakter der Substrate eine additive Autoxydation wie sie unter I definiert ist, wenig wahrscheinlich erscheint. Es fehlen die ungesättigten Gruppen, durch die eine Anlagerung des Sauerstoffmoleküls vermittelt werden könnte. Vom chemischen Gesichtspunkte aus kann wenigstens die erste Phase des Prozesses in jedem der Fälle nur als oxydative Dehydrierung aufgefasst werden.

Es erhebt sich nun weiter die bedeutsame Frage, welche Art von katalytischer Beeinflussung bei diesen Dehydrierungsvorgängen wohl im Spiel ist. Darüber, dass es sich bei den biologischen Oxydationen um Fermentreaktionen handelt, dass keiner der in vitro bekannten Katalysatoren allein an ihrem Ablauf beteiligt ist, herrscht Übereinstimmung.

Man hat bisher zumeist die Anschauung vertreten, dass die Funktion der die Oxydation beschleunigenden Enzyme auf eine Aktivierung des molekularen Sauerstoffes zurückzuführen sei. Das Sauerstoffmolekül würde so, im Verbands des Enzyms, zu einem Oxydationsmittel, befähigt, unter physiologischen Bedingungen die in Frage stehenden Vorgänge zu leisten. Schmiedeberg hat schon vor langer Zeit darauf aufmerksam gemacht, dass die Wirkung aktivierten Sauerstoffs deshalb unwahrscheinlich sei, weil der sonst so leicht oxydierbare Phosphor im Gewebe nicht verbrannt werde. Im gleichen Sinne liessen sich andere, in vitro leicht, in der Zelle schwer oxydierbare Stoffe, wie Ameisensäure, Oxalsäure, Formaldehyd, Arsenik anführen; vor allem auch die notwendige Folgerung, dass die sonst gegen typische Oxydationsmittel besonders empfindlichen Enzyme hier aktiven Sauerstoff in ihrem Schosse trügen. Dass ferner kein Ferment die energiereiche Synthese des Wassers aus Knallgas zu beschleunigen vermag.

Man kann diese Einwände zum Teil entkräften durch die Hypothese, dass das System Enzym + aktivierter Sauerstoff spezifisch wirke, im wesentlichen also bloss auf die zellvertrauten Stoffe eingestellt sei. Dann müsste aber eine Aktivierung von ganz anderer Art vorliegen, als sie uns bisher in der reinen Chemie bekannt ist.

Die Aktivierung, an die hierbei gedacht werden kann, müsste von analoger Art sein, wie wir sie bei gewissen anorganischen Sauerstoffüberträgern kennen. Die Auffassung wird auch von manchen Seiten vertreten, indem Metalle wie Eisen (Warburg) oder Mangan (Bertrand) als am Aufbau sauerstoffübertragender Fermente beteiligt angenommen werden.

B. Die Theorie der Wasserstoff-Aktivierung.

Die Oxydationsvorgänge wie sie dem wichtigsten vitalen Prozess dieser Art, der Atmung zugrunde liegen, sind von allzu komplizierter Art, als dass

im jetzigen Zeitpunkt ihr Studium schon einen vollen Einblick in ihren inneren Mechanismus ermöglichte. Die ausserordentliche Labilität der dabei beteiligten Enzyme macht eine derartige Untersuchung mit den bestehenden Methoden fast undurchführbar. Es ist aber möglich gewesen, unter Berücksichtigung des namhaften Materials, das über einfachere zelluläre Oxydationsprozesse, als die der Atmung sind, vorliegt, und unter Beibringung neuer Befunde, das Problem der biologischen Oxydation von einem anderen Gesichtspunkt aus als dem der Sauerstoffaktivierung theoretisch und experimentell zu behandeln.

Im Rahmen dieser Betrachtung wird die chemische Funktion des Sauerstoffs zurückgedrängt hinter die des Wasserstoffes, der bei der Dehydrierung aus dem Objekt des Prozesses herausgenommen wird. Um die Grundlinien alsbald zu markieren: Es wird angenommen, dass die katalytische Wirkung des Enzyms sich nicht auf den molekularen Sauerstoff erstreckt, sondern vielmehr auf das Substrat selbst, in dem die an der Reaktion beteiligten Wasserstoffatome derart reaktionsfähig gemacht werden, dass sie mit dem Sauerstoff zu Wasser zusammenzutreten vermögen. Der Stoff, der enzymatisch oxydiert wird, wirkt also hydrierend auf den molekularen Sauerstoff, dem damit die Rolle zuerteilt wird, den fortzunehmenden Wasserstoff zu binden. Der Sauerstoff erscheint in dieser Funktion als Wasserstoffakzeptor. Er tritt nicht in den chemischen Verband des Oxydationssubstrats ein, sondern wird im Wasser gebunden.

I. Der Vorgang ausserhalb der Zelle.

An dem vielseitig wirkenden anorganischen Grundmodell eines Katalysators, dem feinverteilten Platinmetall (Platin, Palladium) ist diese aktivierende Wirkung auf Wasserstoff schon seit langem bekannt. Es steht heute, nachdem das Hydroperoxyd als erstes Produkt der Knallgasvereinigung erkannt ist, fest, dass nicht, wie man früher annahm, der Sauerstoff unter Bildung eines Metallperoxyds, sondern das Wasserstoffmolekül aktiviert wird. Die katalytische Beschleunigung des Wasserbildungsprozesses durch Platinmetalle ist ihrem Wesen nach identisch mit den zahlreichen Hydrierungsreaktionen ungesättigter, organischer Verbindungen, die mit Hilfe des gleichen Katalysators zu praktisch brauchbarer Geschwindigkeit gesteigert werden können.

Aber auch der gebundene Wasserstoff wird durch fein verteilte Platinmetalle reaktionsfähig gemacht. Die schon lange bekannte katalytische Oxydation der primären Alkohole zu Aldehyden durch Sauerstoff bei Gegenwart von Platin- oder Palladiumschwarz verdankt ihre Beschleunigung ebenfalls nicht der intermediären Entstehung eines Peroxyds; sie beruht vielmehr auf der Aktivierung der Wasserstoffatome, die bei der Dehydrierung das Molekül verlassen (78). Eine Vorstellung über die Natur dieser Aktivierung findet sich im letzten Kapitel (S. 515) geäussert.

Selbst die anscheinend typische Autoxydation des Kohlenoxydes zu Kohlendioxyd ist als Dehydrierungsreaktion erkannt worden (77, 79). Sie bedarf geringer Spuren von Wasser, das, wie sich zeigen liess, vom Kohlenoxyd unter Bildung von Ameisensäure addiert wird:

Die Verbrennung des Wasserstoffs führt zu Kohlendioxyd und liefert gleichzeitig das Wasser zurück, das von neuem in den Prozess eintritt.

Da Kohlenoxyd bei Gegenwart von Palladiumschwarz auch bei Ausschluss von Sauerstoff zu Kohlendioxyd „verbrannt“ werden kann — der Wasserstoff wird von dem Metall aufgenommen — so ist der Mechanismus auch dieser Reaktion eindeutig festgelegt. Die ganz analoge Oxydation von Schwefeldioxyd im Kontaktprozess nimmt aller Wahrscheinlichkeit nach einen entsprechenden Verlauf (80). Auch die katalytische Oxydation des Indigofarbstoffs, die schon Schönbein durch Luftsauerstoff mit Hilfe von Platinmohr bewirkt hat, gehört zu den Dehydrierungsvorgängen (84).

Der scharfe Beweis für diesen Mechanismus der angeführten Reaktionen ist auf Grund folgender Erwägung geführt worden. Wenn bei den Oxydationsvorgängen, deren Verlauf hier in Frage steht, nicht dem Sauerstoff sondern dem abzusplattendem Wasserstoff die aktive Rolle zukommt, dann muss es möglich sein, jenen elementaren Wasserstoffakzeptor durch andere Stoffe zu ersetzen, die gleich ihm sich mit reaktionsfähigem Wasserstoff zu vereinigen vermögen. Unter Ausschaltung des Sauerstoffs kommt so das System der sauerstofflosen „Oxydation“ zustande. Von Substanzen, die leicht Wasserstoff aufzunehmen vermögen, und die die Eindeutigkeit des Reaktionsverlaufs streng gewährleisten, sind in erster Linie Chinone herangezogen worden. Hier vereinigt sich Chinon selbst mit Wasserstoff zu Hydrochinon, der chinoide Farbstoff Methylenblau zu seiner Leukoverbindung. Diese bei der Dehydrierung des Oxydationsobjekts entstehenden Hydrierungsprodukte entsprechen dem Wasser bei der normalen „Oxydation“. Es gelingt in der Tat, Alkohole in der gleichen Weise wie durch Sauerstoff durch Wasserstoffakzeptoren der genannten Art zu Aldehyden zu dehydrieren.

Ein besonderes Interesse beim katalytischen Modellversuch beansprucht die Oxydation der Aldehyde zu den Carbonsäuren (81). Es liegt eine Reihe von Beobachtungen vor, über Enzyme, die sog. Aldehydasen, die diese Reaktion beschleunigen.

Auch die Aldehyde werden durch Dehydrierung in die Säuren übergeführt. Es hat sich ergeben, dass schon die Reaktion mit den üblichen Oxydationsmitteln die Gegenwart von Wasser zur Voraussetzung hat. Trockener Acetaldehyd wird von Silberoxyd nicht angegriffen, wasserhaltiger sofort. Die naheliegende Vermutung, dass das Aldehydhydrat hierbei reagiere, hat sich am geeigneten Objekt beweisen lassen. Chloralhydrat reagiert in Benzollösung mit Silberoxyd sehr rasch, während Chloral selbst, der echte Aldehyd, unberührt bleibt. Daraus geht hervor, dass die Stufe Aldehyd — Carbonsäure nach dem gleichen Prinzip durchschritten wird, wie die ihr vorausgehende Alkohol — Aldehyd.

Und genau wie dort ist auch im Falle der Aldehyde die sauerstofflose Oxydation möglich. Unter Benützung von Chinon oder Methylenblau kann Acetaldehyd in wässriger Lösung zu Essigsäure dehydriert werden. Der katalytischen Dehydrierung durch Palladiumschwarz ohne Sauerstoff als Wasserstoffakzeptor ist auch biologisches Material zugänglich. Milchsäure wird auf diese Weise durch Methylenblau oder Chinon zu Essigsäure und Kohlendioxyd abgebaut, und auch Glukose lässt sich in erheblichem Umfang zu Kohlendioxyd und Wasser, den Endprodukten der Atmung verbrennen (82).

II. Die Dehydrierung durch Enzyme. Die Essigsäuregärung.

Die Übertragung der durch diese Modellstudien gewonnenen Kenntnisse auf Enzymreaktionen setzt voraus, dass der organische Katalysator, das Enzym, auch die Vielseitigkeit der feinverteilten Platinmetalle gegenüber dem Wasserstoffakzeptor besitzt, dass es nicht einseitig auf Sauerstoff eingestellt ist. Dass bei biologischen Vorgängen aktiver Wasserstoff entsteht, ist aus vielen Beobachtungen bekannt, die in der Entfärbung von Farbstoffen, meist chinoider Struktur, ein Reduktionsvermögen der Zelle festgestellt haben. Die sauerstofflose Oxydation, wie sie erörtert wurde, enthält nun gleichzeitig auch einen Reduktionsprozess, wenn wir die Aufmerksamkeit vom Gegenstand der Dehydrierung, dem „Oxydationsprodukt“ auf die Veränderung des Wasserstoffakzeptors hinüberlenken. Aus dem Chinon ist Hydrochinon, aus dem Methylenblau ist seine farblose Dihydroverbindung, Leukomethylen-

blau geworden. Jede Dehydrierung ist korrelativ von einer Hydrierung (Reduktion) begleitet, auch die durch Sauerstoff bewirkte.

Hier macht uns die Reduktion des Sauerstoffs zu Wasser weniger Eindruck als eine analoge Reaktion in den Fällen, wo sie sich durch eine sinnlich wahrnehmbare Farbänderung manifestiert.

Durch diese Überlegungen gelangen die biologischen Reduktionsprozesse in den Bereich der Dehydrierung.

Einer der am längsten bekannten natürlichen Oxydationsvorgänge, der gleichzeitig den Vorzug chemischer Einfachheit besitzt, die Vergärung des Alkohols zu Essigsäure, verläuft durchaus in dem erwarteten Sinne (82). Man kann in der Tat dem Enzym der Essigsäurebakterien an Stelle des Sauerstoffs auch die beiden bisher benützten Ersatzmittel zur Verfügung stellen. Unter Hydrierung der äquivalenten Menge Chinon oder Methylenblau wird Äthylalkohol über das Stadium des Aldehyds in der schon oben durch Formeln wiedergegebenen Reaktionsfolge in Essigsäure übergeführt. Auch Glukose wird durch das Ferment der Essigsäure-Bakterien mit Methylenblau sauerstofflos zu Kohlendioxyd und Wasser verbrannt. Dadurch ist die Atmung als Dehydrierungsprozess zum mindesten wahrscheinlich gemacht.

Wenn bei der sauerstofflosen Essigsäuregärung Hydrochinon und Leukomethylenblau entstehen, so ist zweifellos, dass diese Reduktionerscheinungen ein Korrelat der Dehydrierung darstellen. In einer chemisch völlig übersichtlichen Reaktion ist so die biologische Zusammengehörigkeit von Oxydation und Reduktion dargetan.

Die Erkenntnis solcher Beziehungen führt in entgegengerichteter Betrachtung unmittelbar zu der Folgerung, dass auch den vorliegenden Beobachtungen über enzymatische Reduktion wesensgleiche Dehydrierungsvorgänge zugrunde liegen dürften. Die Frage, woher der für die Hydrierung erforderliche Wasserstoff stammt, ist nämlich auffallenderweise kaum gestellt, nie beantwortet worden. Ohne die Kenntnis der Korrelation zwischen Dehydrierung und Hydrierung wäre aus dem Befund der Methylenblau-Entfärbung in die Essigsäuregärungs-Bakterien auch die Wirkung einer „Reduktase“ hineingelegt worden. Wir wissen jetzt, dass dieses Teilstück der Dehydrierungsreaktion trotz seiner sinnfälligeren Äusserung grundsätzlich nichts anderes bedeutet, als die Bildung des Wassers bei einer normalen „Oxydation“.

Die bisher nur einseitig betrachteten biologischen Reduktionsprozesse werden von diesem Gesichtspunkte aus auf die Natur ihrer Wasserstoffquelle zu untersuchen sein und es wird sich aller Voraussicht nach ergeben, dass diese in den normalen Substraten der zellularen Oxydation liegt. Über diesen Gegenstand wird später noch Einiges zu sagen sein.

Über das Schardingersche Enzym.

In der frischen Milch hat Schardinger die Wirkung eines Enzyms festgestellt, das die für sich unmessbar langsam verlaufende Reaktion der Entfärbung von Methylenblau durch Formaldehyd beschleunigt. Es ist dies die gleiche Reaktion, die als allgemeine Aldehydreaktion durch Platinmetall katalysiert, in ihrem chemischen Verlauf früher besprochen wurde. Bredig und Sommer haben sie mit Formaldehyd im Modellversuch mit kolloidalem Platin als Katalysator reproduziert (16). Hier liegen die Verhältnisse umgekehrt, wie im Falle der Essigsäuregärung. Der Farbstoff ist bei diesem Dehydrierungsvorgang zuerst als Wasserstoffakzeptor bekannt geworden. Im Rahmen der hier wiedergegebenen Auffassung müsste er durch Sauerstoff vertretbar sein. Dies ist in der Tat der Fall. Salizylaldehyd, das geeignetste Versuchsmaterial, wird in Gegenwart des Enzyms wie durch Methylenblau auch durch molekularen Sauerstoff zu Salizylsäure dehydriert (83). Damit ist dem Schardinger-Enzym der Charakter gegeben, den man bisher in der Bezeichnung „Oxydase“ ausdrückte. Zwischen ihm und der Essigsäure-Oxydase besteht kein anderer funktioneller Unterschied, als der, dass das Ferment der Milch spezifisch auf Aldehyd als Wasserstoffabgeber eingestellt ist, während dort der Wirkungsbereich sich auch auf den Alkohol ausdehnt. Es ist übrigens von Battelli und Stern (8) auch im tierischen Gewebe ein Alkohol dehydrierendes Ferment angetroffen worden, das vielleicht die Aufgabe der intrazellularen Verbrennung dieser Substanz hat.

Die Cannizzarose Reaktion.

Das Studium des Schardingerschen Enzyms hat ausserdem die Kenntnis eines weiteren, biologisch wichtigen Wasserstoffakzeptors vermittelt. Das ist der freie Aldehyd selbst, der sich ja in wässriger Lösung im Gleichgewicht mit seinem Hydrat befindet.

Das ungesättigte System der Carbonylgruppe macht ihn geeignet, aktivierten Wasserstoff an der Doppelbindung anzulagern und dabei in den primären Alkohol überzugehen. Wir kommen damit zu der wichtigen Reaktion:

Es entsteht aus zwei Molekülen Aldehyd je ein Molekül Säure und Alkohol als Produkt einer intermolekularen Dehydrierung. Diese Reaktion, der gewisse Aldehyde auch unter der Einwirkung starker Laugen zugänglich sind, ist nach ihrem Entdecker Cannizzaro benannt worden.

Salizylaldehyd, in sauerstofffreier Milch gelöst, erfährt diese Umwandlung zu äquivalenten Mengen Salizylsäure und Salizylalkohol (Saligenin). Durch kinetische Messungen hat sich einwandfrei feststellen lassen, dass hier die Cannizzarosche Reaktion der Ausdruck der gleichen Fermentwirkung ist, welche die Dehydrierung von Aldehyd durch Methylenblau und durch Sauerstoff beschleunigt (83).

Eine Fermentwirkung im Sinne der Cannizzaroschen Reaktion ist schon früher durch Battelli und Stern (9) und durch Parnas (65) im tierischen Gewebe festgestellt worden. Es wird sich in einem späteren Kapitel zeigen, dass dieser Wirkung auch im Gange der alkoholischen Gärung eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt. Neuerdings hat Knoop (37a) die Cannizzarosche Reaktion auch in der Gruppe der Aminosäuren festgestellt, indem er im Tierversuch einwandfrei die Synthese von N-Acetylalanin aus 2 Molekülen Brenztraubensäure dartun konnte.

Die Bearbeitung des Schardingerschen Enzyms hat zu dem Nachweis geführt, dass Fermentprozesse von scheinbar ganz verschiedener Natur von einem einzigen Ferment geleistet werden. Die Wirkungen einer Reduktase, Aldehyd-Oxydase und Aldehyd-Mutase sind lediglich an die Verschiedenheit des Wasserstoffakzeptors geknüpft, der dem einen Ferment, der Dehydrase, jeweils zu Diensten ist.

Die Anschauung, dass Oxydations-Reduktionsprozesse unter Beteiligung von Wasser in der Zelle eine Rolle spielen, ist schon von Bach (4) in einer dem Sinne nach verwandten Form, wenn auch nicht in der hier gegebenen Verallgemeinerung, ausgesprochen worden. Da aber eine experimentelle chemische Grundlage für das Verständnis jener Wechselbeziehungen fehlte, musste Bach seine Zuflucht zu einer sehr problematischen Zustandsform des

Wassers, dem Oxyperhydrid $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ nehmen, das durch ein ad hoc eingeführtes Ferment, die Perhydridase in aktiven Wasserstoff und Sauerstoff zerlegt, hier Reduktion, dort Oxydation bewirke.

Neuerdings greifen Battelli und Stern (15) auf mehrfach geäußerte Anschauungen zurück, nach denen die Funktion der Fermente darin bestehen soll, die Ionen des Wassers zu spalten oder, wohl richtiger, an verschiedenem Substrat zu entladen. Im Einklang mit dem Parallelismus von Oxydation und Reduktion soll die eine Seite Wasserstoff, die andere Hydroxyl aufnehmen. In dieser Theorie kann kein Fortschritt erblickt werden. Sie verzichtet auf die chemisch wohl begründete Beteiligung des Hydrats — z. B. bei den Aldehyden — am Oxydationsvorgang und bringt mit der in Freiheit gesetzten Hydroxylgruppe von neuem den aktiven Sauerstoff in wenig plausibler Gestalt zur Diskussion.

Die genannten Autoren stellen sich mit dieser Hypothese über die Beteiligung des Wassers im Oxydationsprozess in Gegensatz zu der hier konsequent vertretenen Auffassung, nach der der dehydrierende Abbau in der Zelle chemisch definierte Hydrate verschiedenster Art (siehe auch im folgenden Kapitel) zu Hilfe nimmt. Im übrigen stehen sie voll auf dem Boden der Dehydrierungstheorie, der sie durch ihre letzten Untersuchungen, die die Koinzidenz von Oxydation und Reduktion scharf beweisen, eine wichtige Stütze verschafft haben.

III. Die weitere Entwicklung der Dehydrierungstheorie.

Die bisher entwickelten Anschauungen umfassen klar und eindeutig den vitalen Abbau von Alkohol zur Säure-Stufe. Sucht man sie auf den oxydativen Abbau der Fette zu übertragen, so stösst man in der gesättigten Kette der Fettsäuren auf einen Panzer, der der Waffe der Dehydrierung gegenüber nicht durchdringbar erscheint. Die höheren Fettsäuren sind ja gleich den Paraffinen dem oxydativen Abbau besonders schwer zugänglich und es besteht bisher keine katalytische Möglichkeit, die Reaktion bei Normaltemperatur in Gang zu bringen.

Auf die einfachste Form zurückgeführt liegen für die Abspaltung von Wasserstoff die Verhältnisse beim Äthan ganz ähnlich, wie bei den einfachen Alkoholen. Bei ungefähr 300° wird der gesättigte Kohlenwasserstoff über fein verteiltem Nickel in Äthylen und Wasserstoff gespalten.

genau ebenso wie Äthylalkohol in Aldehyd und Wasserstoff.

Auch thermochemisch besteht kein allzu erheblicher Unterschied, wie die angegebenen Reaktionswärmen dartun. Sie zeigen, dass die Dehydrierung der Alkohole einen geringeren Energieaufwand erfordert, als die gesättigter Ketten, während für die entgegengesetzte Reaktion der Hydrierung das Umgekehrte gilt (vgl. S. 515).

Der biologische Abbau von Fettsäuren ist an phenylsubstituierten Beispielen im Tierversuch studiert worden, weil die Reaktionsprodukte hier durch den Benzolkern vor der vollständigen Zerstörung geschützt sind. Es hat sich das wichtige Resultat ergeben, dass die Kette von der Carboxylgruppe her immer um 2 Kohlenstoffatome verkürzt wird, dass demnach die Reaktion an der β -Stellung zu ihr einsetzt. γ -Phenylbuttersäure gibt Phenyl-essigsäure (Knoop 37).

Hydroperoxyd wandelt auch die natürlichen Fettsäuren nach Dakin unter der Erscheinung der sog. β -Oxydation um (19).

In enger Beziehung zu diesen Vorgängen steht die wichtige Feststellung von Battelli und Stern (10), dass Bernsteinsäure durch isoliertes Tiergewebe mit Sauerstoff zu Äpfelsäure „oxydiert“ wird¹⁾.

Die Eignung der Bernsteinsäure als Substrat der Atmung war schon vorher von Thunberg (68) erkannt worden. [Vgl. dazu Meyerhof (50)].

Thunberg hat dann in schönen Arbeiten (70, 71) den Zusammenhang des Fettsäure-Abbaus mit der Dehydrierungstheorie hergestellt. Ein nach den gleichen Prinzipien, wie sie erörtert sind, angestellter Versuch mit Bernsteinsäure führte mit Muskelgewebe unter Substitution des Sauerstoffs durch Methylenblau zur Fumarsäure, die später auch bei der Sauerstoff-Atmung isoliert wurde²⁾.

minder wichtige $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ biologisch den hier wiedergegebenen Vorstellungen eingefügt. Die Übertragung auf die höheren Fettsäuren liegt nahe, und die Beziehungen zwischen Stearinsäure und Ölsäure werden verständlich.

Der Befund von Thunberg hat die Möglichkeit für das Auftreten des Äthylensystems beim biologischen Abbau einer wichtigen Nährstoffgruppe experimentell dargetan. In diesem Stadium scheint der Abbau aus dem Ideenkreis der Dehydrierung herauszutreten. Man könnte geneigt sein, jetzt einer wahren Oxydation unter Sauerstoff-Einwanderung das Feld zu räumen.

Die Zerlegung der Kohlenstoffkette scheint aber doch nicht diesen Weg zu gehen. Von Einbeck²⁾ und Battelli und Stern (14) ist neuerdings festgestellt worden, dass Fumarsäure durch tierisches Gewebe unter Addition von Wasser in Äpfelsäure umgewandelt wird. Dieser biologische Prozess ist umkehrbar. Eingesetzte Äpfelsäure geht unter Wasserabspaltung teilweise in Fumarsäure über. In ganz analoger Reaktion haben schon vorher Friedmann und

¹⁾ In ganz analoger Weise hat schon vorher Dakin (17) an zellfremdem Material den vitalen Übergang von β -Phenylpropionsäure in Phenylhydracrylsäure realisiert.

$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$.

²⁾ H. Einbeck, B. Z. 95. 296. 1919.

Maase (28, 29) die Hydratisierung von Crotonsäure zu β -Oxybuttersäure durch Leberbrei festgestellt, wie auch Dakin aus Zimtsäure $\beta\beta$ -Phenylxypropionsäure erhielt (18). Die Zelle schafft sich also auf enzymatischen Weg durch Hydratasen — Battelli und Stern nennen ihr Ferment „Fumarase“ — ein neues dehydrierbares System, das durch erneute Dehydrierung der gebildeten Carbinolgruppe dem weiteren Abbau den Weg bereitet. Wir gelangen von den höheren Fettsäuren zu β -Ketosäuren, die durch einfache hydrolytische Spaltung in Essigsäure und in die um zwei Kohlenstoffatome ärmere Carbonsäure zerfallen. Der Gang dieser Veränderungen drückt sich in folgenden Formeln aus:

Es wird jetzt klar, worauf zuerst Knoop in diesem Zusammenhang hingewiesen hat, warum alle in der Zelle entstehenden fetten Carbonsäuren der paaren Kohlenstoffatom-Reihe angehören. Die biologische Umformung der Buttersäure in Acetessigsäure fügt sich als einfachstes Beispiel in diesen Rahmen ein. Es ist nicht allzu gewagt, die primäre Dehydrierung der Fettsäuren und die ihr nachfolgende Hydratisierung der Kohlenstoffbindung, die nach chemischen Erfahrungen die OH-Gruppe an das β -Kohlenstoffatom setzt, beide Prozesse in mehrfacher Wiederholung, zur Erklärung für die biologische Umwandlung der Fette in Kohlehydrate heranzuziehen. Wie auch der umgekehrte in seiner Wärmetönung endothermische Vorgang in der Annahme mehrfacher Dehydratisierung und Hydrierung eine angemessene Darstellung findet. Am einfachsten Schema entwickelt, ergäbe sich nachstehendes Bild für die Synthese von Fettsäure aus Kohlehydrat:

Wie oben aus abwechselnder Dehydrierung und Hydratisierung so setzt sich hier die ganze Umformung aus abwechselnder Dehydratisierung und Hydrierung zusammen. Die Gruppe $-\text{C}=\text{O}$ tritt bei der Cannizzaro-schen Reaktion als Wasserstoffakzeptor in Tätigkeit; die gleiche Funktion wird hier der Kohlenstoffdoppelbindung $-\text{C}=\text{C}-$ zugeschrieben. Diese Vorstellungen sind für $>\text{C}=\text{O}$ experimentell durch ganz gleichartige Umwandlungen im Verlauf der alkoholischen Gärung gestützt (vgl. später). Für den Aufbau der Kette C_{18} (Stearinsäure) ist entweder eine aldolartige Kondensation dreier Hexosemoleküle, wie sie wohl intramolekular zum Inosit führt,

oder eine hydrierende Kondensation nach Art der Pinakonbildung diskutierbar. Diese Möglichkeiten seien hier nur angedeutet.

Übrigens hat vor kurzem Harries (33) die Aleuritinsäure aus Schellack als Trioxypalmitinsäure erkannt, die gleich den mehrfach ungesättigten Säuren der Stearinsäurereihe, Linol- und Linolensäure, im Sinne der versuchten Entwicklung vielleicht als Zwischenprodukt zwischen Fettsäuren und Kohlehydraten stehen könnte.

Allerdings besteht im allgemeinen die Auffassung, dass der wechselseitigen Umwandlung von Kohlehydrat und Fett der Abbau zu einfachen Bausteinen, wie Acetaldehyd vorhergehe. Das Prinzip des gegebenen Deutungsversuchs bleibt hiervon unberührt.

Die entwickelte Hypothese über den dehydrativen Abbau der Fettsäuren zerteilt deren lange Kette in so viele Moleküle Essigsäure, als der halben Kohlenstoffzahl entspricht. Auch die Vorstellung vom Abbau der Kohlehydrate mündet schliesslich bei dieser Säure (S. 513). Die Essigsäure setzt aber nach den im Laboratorium bekannten Erfahrungen der Dehydrierung starken Widerstand entgegen. Aus dem Umstand, dass die Dehydrierung der Bernsteinsäure im Gewebe besonders leicht vor sich geht, dass die ihr dienende Dehydrase anscheinend am meisten verbreitet und auffallend stabil ist, darf man folgern, dass diese Dicarbonsäure ein Zwischenprodukt des Stoffwechsels ist. In der Tat ist Bernsteinsäure sowohl wie auch Fumarsäure im Salkowskischen Institut von H. Einbeck aus frischem Muskelfleisch isoliert worden. Ihre chemischen Beziehungen zu Eiweissbausteinen geben hierfür keine ausreichende Erklärung (F. Ehrlich¹⁾, Neuberg [59]). Thunberg äussert daher die durchaus plausible Vermutung, dass die Essigsäure durch eine intermolekulare Dehydrierung über die Bernsteinsäure abgebaut werde.

Die Fähigkeit der Essigsäure, durch Muskelsubstanz sauerstofflos dehydriert zu werden, ist durch Thunberg experimentell festgestellt.

Durch die Stadien Fumarsäure, Äpfelsäure, Oxalessigsäure, Brenztraubensäure, Acetaldehyd, Essigsäure wäre dann der Verlauf des weiteren Abbaues gekennzeichnet.

Der im Institut von Spiro durch Hans Müller (52a) geführte Nachweis, dass Fumarsäure und bei Gegenwart von Schwefel auch Bernsteinsäure durch Hefe zu Milchsäure vergoren wird, ist hier besonders bedeutungsvoll.

¹⁾ Über die Bildung von Fumarsäure durch Schimmelpilze. B. 44. 3737. 1911.

Es kann auf den Inhalt der letzten, bedeutenden Arbeit Thunbergs nicht ausführlich eingegangen werden. In ihr sind als Dehydrierungssubstrate, die bei Gegenwart von Frostmuskelsubstanz Methylenblau entfärben, ausser den erwähnten, die nachstehenden Säuren mit positivem Ergebnis untersucht. Ameisensäure, Buttersäure, Capronsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Traubensäure, Mesoweinsäure, α -Oxyglutarsäure, Zitronensäure.

Eine grössere Anzahl homologer Säuren aus den gleichen Klassen, die biologisch abseits stehen, haben sich vollkommen negativ verhalten, eine Tatsache, die nachdrücklich für die oben erörterte Beteiligung von Dehydrasen im Zellstoffwechsel spricht. Ansätze Thunbergs, die auf spezifische Substrate eingestellten Dehydrasen an ihrer verschiedenen Thermolabilität zu erkennen, verheissen weitere Erfolge. Auf die bemerkenswerte Tatsache, dass Frostmuskulatur die natürliche d-Weinsäure nicht, dagegen die anderen isomeren Dioxybernsteinsäuren dehydriert, sei besonders hingewiesen. Erwünscht wäre noch der Nachweis der sauerstofflosen Dehydrierung von Hexahydrobenzoesäure, deren biologische Überführung in Benzoesäure von Friedmann (27) festgestellt worden ist.

Unter den aktiv befundenen Säuren steht auch eine natürliche Aminosäure, die Glutaminsäure. Die Dehydrierung der sekundär gebundenen Aminogruppe schliesst sich dem gleichen Prozess am System $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} - \text{OH} \\ \text{H} \end{array}$ an. Wie hier Carbonyl, so ist dort Carbimid zu erwarten.

Imine werden aber ausserordentlich leicht in Ammoniak und Ketone hydrolytisch gespalten. Das Schicksal des Stickstoffs beim Eiweiss-Abbau — Abspaltung als Ammoniak, dann Bindung als Harnstoff — ist damit im Sinne der Arbeiten von Neubauer, Knoop, Dakin festgelegt, der weitere Abbau der stickstofffreien Kette kann dem oben erörterten Prinzip folgen. Hydrierung und Dehydrierung, in ihrem Verlauf durch die Bedürfnisse der Zelle reguliert oder an Gleichgewichte gebunden, stellen die Beziehungen zwischen Keto- und Oxyssäure her und fassen das vielgestaltige Gebiet des Eiweiss-Abbaus mit dem der Kohlehydrate und Fette in einen einheitlichen Rahmen.

Der Streckersche Abbau der α -Aminosäuren mit Alloxan erweist schon die Entbehrlichkeit von aktivem Sauerstoff (67).

Die biologische Synthese der Aminosäuren führt nach den wichtigen Untersuchungen von Knoop und Embden in der dem Abbau entgegengerichteten Reaktion das Ammoniak unter Addition in die Carbonylgruppen der α -Ketonsäuren ein.

Ein Anhaltspunkt dafür, dass die Entamidierung von Aminosäuren grundsätzlich des Sauerstoffs nicht bedarf, also in der Aktivierung von Wasserstoff ihre Ursache hat, findet sich vorläufig nur in dem einzigen Fall der Glutaminsäure. Das Produkt ihrer Dehydrierung ist nicht isoliert. Es ist überhaupt zu berücksichtigen, dass beim weiteren experimentellen Ausbau der hier wiedergegebenen Vorstellungen über das Wesen der Oxydation das Interesse am Schicksal der Substrate in vorderster Linie stehen muss, wenn der komplizierte Prozess der Atmung in seinen chemischen Einzelphasen aufgeklärt werden soll.

Dass Aminosäuren durch Palladiumschwarz sauerstofflos unter Ablösung von Ammoniak dehydriert werden können, ist in unveröffentlichten Versuchen des Verfassers festgestellt. O. Warburg (75) hat vor kurzem Cystin mit Tierkohle und Sauerstoff abgebaut. Er sieht im Eisengehalt des Katalysators das wirksame Agens und glaubt an eine Aktivierung des molekularen Sauerstoffs durch jenes Metall (74, 76). Da die Reaktion durch Blausäure gehemmt wird, ebenso wie die Wirkung der Atmungsfermente gegenüber Sauerstoff, glaubt Warburg auch in diesen dem Eisen die ausschlaggebende Rolle zuschreiben zu müssen. Die Giftwirkung der Blausäure führt er auf die Bildung komplexer Eisencyan-Verbindungen zurück. Der Versuch, die Funktion eisenhaltiger Enzyme aus dem katalytischen Vermögen des anorganischen niederen, (2)-Oxyds abzuleiten, ist wegen der ganz anderen Grössenordnung der Enzymwirkung nicht angängig, worauf Willstätter (85) in seiner ersten Arbeit über Peroxydase mit Recht hingewiesen hat. Bildet aber das Metall einen festgebundenen Bestandteil des Enzymmoleküls, dann entfällt die Parallele der Sauerstoffaktivierung, die dem Warburgschen Cystin-Versuch die Kraft eines Beweises gegen die Dehydrierungs-Theorie geben könnte. Übrigens ist es um den Eisengehalt der Fermente etwas problematisch bestellt. Willstätter (86) fand in seiner, durch Dialyse gereinigten Peroxydase bei erhöhter Aktivität eine starke Abnahme des schon vorher minimalen Eisengehalts, Bach und Chodat (1, 3) konnten in ihren wirksamen Präparaten Eisen überhaupt nicht mehr analytisch nachweisen.

Das in dem vorliegenden Abschnitt referierte Material gibt eine Grundlage, den Atmungsprozess vom Standpunkte der Dehydrierung aus als das Resultat von Wasserstoffabspaltung (und Verbrennung), Wasseranlagerung und Ablösung von Kohlendioxyd aufzufassen. „Tiefer gesehen ist“, wie Thunberg sich ausdrückt, „Wasserstoff der gemeinsame Brennstoff der Zellen“. Die Umbildung von Fett zu Kohlehydrat erscheint in diesem Sinne als ein Teilprozess kohlenstofffreier Atmung, ihre Umkehrung als eine, durch nebenher-

gehende Dehydrierung (nach dem Prinzip gekoppelter Reaktionen) in ihrem Energiebedarf gedeckte Hydrierungsreaktion. Die Eiweisskörper werden in dieses System einbezogen, wenn man den elementaren Vorgängen der Wasserstoff- und Wasser-Abspaltung und -Anlagerung noch die gleichen Reaktionen des Ammoniaks hinzugesellt.

Vom chemischen Standpunkt aus lassen sich auch oxydative Zellvorgänge, die der Atmung fernstehen, nach gleichen Grundsätzen deuten. Für die vitale Umwandlung des Benzols zu dem der Paarung fähigen Phenol lässt sich mit einiger Wahrscheinlichkeit vermuten, dass sie mit den gleichen Mitteln — Anlagerung von Wasser und nachfolgende Dehydrierung — ausgeführt wird.

Die bisher in ihrem chemischen Verlauf gänzlich unverständliche Umwandlung von Tyrosin in p-Dioxy-Phenyllessigsäure (Homogentisinsäure) verliert, in gleicher Weise betrachtet, ihre Eigenart.

Die Phase des Abbaus der Seitenkette ist willkürlich angenommen und hier bedeutungslos.

Auch die biologisch wahrscheinliche Bildung von Adrenalin aus Tyrosin fügt sich dieser Auffassung ein, ferner dessen enzymatische „Oxydation“ durch die sog. Tyrosinase, die nach den Untersuchungen von Bach (7) als ein zusammengesetztes Ferment anzusehen ist¹⁾.

Dass endlich auch die Synthese des Benzolkerns vom Inosit aus, die Genese der aromatischen Eiweissbausteine und ihr Abbau zu Phenol verständlich werden, sei nur angedeutet. Die Funktion des die Harnsäure oxydierenden Fermentkomplexes, der Urikase, die zweifellos eine hydrolytische Kom-

¹⁾ Vgl. dazu auch: H. Haehn, B. 52. 2029. 1919. B. Z. 105. 169. 1920.

ponente enthält, braucht unter dem Gesichtspunkt der Dehydrierung ebenfalls nicht weiter entwickelt zu werden¹⁾.

Aus Cholesterin formt sich sehr wahrscheinlich die tierische Zelle die Cholsäure (Windaus), in einen hydroaromatischen Ring wird dabei eine Hydroxylgruppe eingesetzt; ein Vorgang, der sich ebenfalls dem hier versuchten Deutungsprinzip zwanglos einfügt.

IV. Andere Wasserstoffakzeptoren. Die Arbeiten von W. Lipschitz.

An sich kann das Molekül des elementaren Sauerstoffs in seiner Funktion als Wasserstoffakzeptor durch alle hydrierbaren Stoffe ersetzt werden, deren Hydroprodukt sich mit der gleichen Wärmetönung bildet, die der Haftung des abzusplittenden Wasserstoffs gleichkommt²⁾. Oder genauer, die Reaktion muss mit einem Abfall von Affinität = maximaler Arbeit verbunden sein, die sich bekanntlich nicht scharf in den Reaktionswärmen ausdrückt, aber bei einfachen Verbindungen mit Hilfe des Nernstschen Wärmesatzes berechnet werden kann. Da hier ausschliesslich das Potential des Wasserstoffs in Frage steht, wäre auch die Methode der elektrochemischen Affinitätsmessung anwendbar.

Als geeignete Substanzen zur Ermittlung des zellularen Reduktionsvermögens, in dem wir jetzt nur die korrelative Begleitreaktion einer Dehydrierung sehen, sind schon früher ausser verschiedenen Farbstoffen (Heidenhain, Ehrlich, Unna) Stickstoffverbindungen wie Nitrate und Nitrobenzol, dann auch elementarer Schwefel herangezogen worden. Die Herkunft des Wasserstoffs blieb unerforscht. Nur A. Bach (5) hat mit Erfolg Nitrat als Substituenten des Methylenblaus bei der Schardingerschen Ferment-Reaktion benutzt. Es wird, wie schon Schönbein und später Abelous mit seinen Schülern festgestellt hat, biologisch zu Nitrit reduziert, nimmt also zwei Atome Wasserstoff auf³⁾. In letzter Zeit hat W. Lipschitz (40) mit grossem Erfolg das m-Dinitrobenzol als Wasserstoffakzeptor in die Physiologie eingeführt. Dieser Stoff geht unter Wasserstoffaufnahme in das m-Nitro-phenylhydroxylamin über

¹⁾ Es ist erwähnenswert, dass sowohl Tyrosin wie Harnsäure im Modellversuch mit Palladiumschwarz auch durch Sauerstoff nicht dehydriert werden. Auch bei der biologischen Oxydation wird offenbar erst durch einen primären Prozess, den das zusammengesetzte Enzym vermittelt, die Angriffsstelle für die Dehydrierung geschaffen.

²⁾ Vgl. dazu das Kapitel: Zur Thermochemie der Dehydrierungsreaktion.

³⁾ Als vielbenützte Wasserstoffakzeptoren sind hier auch die Halogene zu erwähnen, die aber biologisch keine Bedeutung haben. Ihre Oxydationswirkung besteht zumeist in der Wegnahme von Wasserstoff.

Die Ergebnisse von Lipschitz weichen in einigen Punkten von denen von Thunberg ab. Dabei ist zu beachten, dass die Dehydrasen der Zelle zwei so zellfremden Stoffen wie Methylenblau und Dinitrobenzol gegenüber in ihrem Abgabevermögen für Wasserstoff sich sehr wohl verschieden verhalten können. Denn allen Erfahrungen nach bezieht sich die spezifische Abstimmung dieser Fermente nicht nur auf das Substrat, dessen Wasserstoff aktiviert wird, sondern auch auf den Akzeptor.

Die biologisch wichtigen Säuren: Milchsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure bilden auch in den Arbeiten von Lipschitz die hervortretenden Substrate. In vielen Versuchen wird das nicht ausgewaschene Gewebe benützt. Hier dienen die in der Gewebeflüssigkeit enthaltenen natürlichen „Brennstoffe“, denen anscheinend ein für den Zerfall des Traubenzuckers unentbehrlicher Stoff von der Art der Hexosephosphorsäure beigelegt ist¹⁾, als Material der Dehydrierung.

Folgender Grundversuch beweist eindeutig die Substituierbarkeit des molekularen Sauerstoffes der Atmung durch Dinitrobenzol (41). Im strömenden Sauerstoff wird Dinitrobenzol durch Muskelgewebe nicht reduziert, nach Verdrängung des Sauerstoffs durch ein indifferentes Gas wird Nitrophenylhydroxylamin gebildet. Weiter wird gezeigt, dass die Hemmung der Dinitrobenzol-Atmung durch Narkotika sich in den gleichen Kurven ausdrückt, die Warburg für die Hemmung der normalen Atmung von Erythrozyten festgestellt hat. Auch die Kombination von Narkotikum mit Blausäure führt zu gleichartigen Wirkungen, wie sie für die Sauerstoffatmung beobachtet worden sind. Die völlige Zerstörung der Zellstruktur hebt die Fähigkeit zur Veratmung von Dinitrobenzol auf.

Einen weiteren Schritt bedeutet der Ersatz des Sauerstoffs durch den Lipschitzschen Wasserstoffakzeptor bei der Erhaltung mechanischer Zellfunktionen. Einen erfolglosen Versuch in dieser Richtung mit Methylenblau hat schon im Jahre 1915 der Verfasser mit Unterstützung von Gottfried Böhm in München angestellt, der hier erwähnt sei, um das Problem zu charakterisieren. Das isolierte Froschherz sollte anaerob durch Methylenblau in Tätigkeit erhalten werden unter nachweisbarer Entfärbung des Farbstoffs. Dies gelang nicht. Dagegen erhalten nach Lipschitz und Gottschalk (43) in Wasserstoff erstickte Froschspermatozoen auf Zugabe von Dinitrobenzol ihre Beweglichkeit wieder, genau so, wie wenn man durch Sauerstoff die zur Energiebeschaffung erforderlichen „Oxydationsprozesse“ wieder in Gang setzt. Auch der Zellstoffwechsel anaerober Organismen wird von Dehydrierungsprozessen beherrscht, die denen der alkoholischen Gärung nahe stehen und die wie diese mit Kohlensäureentwicklung verbunden sind. Ebenso wie in den Verlauf der Gärung, die nachher noch kurz behandelt wird, fremde

¹⁾ Damit dürften der „Atmungskörper“ Meyerhofs und das „Pnein“ von Battelli und Stern (12) identisch sein.

Wasserstoffakzeptoren eingeschaltet werden können, so zeigt sich auch das Muskelgewebe des Pferdespulwurms gegen Dinitrobenzol aktiv, und zwar mit den gleichen Dehydrierungssubstraten (Bernsteinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Oxybuttersäure, Glutaminsäure), die der sauerstoffgewohnten Zelle vertraut sind (42). Auch diese Reaktion ist narkotisierbar, eine Tatsache, die besonders deutlich den Zusammenhang mit dem normalen Atmungsprozess herstellt, dessen Fermente offenbar auch eine reversible Oberflächenveränderung erleiden.

V. Über die Rolle der Peroxyde bei der biologischen Oxydation.

Die experimentelle und theoretische Beschäftigung mit dem Hydroperoxyd und seinen Derivaten beansprucht in mehrfacher Hinsicht eine eingehende Behandlung in dem vorliegenden Untersuchungsgebiet. Hydroperoxyd ist das erste Produkt der Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff und tritt auch bei allen dehydrierenden Autoxydationen von rein chemischer Natur in Erscheinung, soweit die Bedingungen der Reaktion dafür geeignet sind. Es ist darauf hinzuweisen, dass die früher, namentlich von M. Traube geäußerte Auffassung, nach der auch die Produkte der echten Autoxydation (Sauerstoffanlagerung), die Moloxyde der Englerschen Definition, durch Wasser zur Hydroperoxydabspaltung veranlasst werden, irrtümlich ist. Hydroperoxyd entsteht im Bezirk der hier behandelten Vorgänge nur durch die Reaktion:

Der zweite Teilvorgang der Wasserbildung aus den Elementen besteht in der ebenfalls stark exothermischen hydrierenden Spaltung der einfachen Sauerstoffbindung (Gleichung II)

Wie die Formeln dartun, verläuft die Gesamtreaktion in zwei ihrem Wesen nach durchaus ungleichartigen Stufen.

Hydroperoxyd kann nun auch ohne weitere Hydrierung das Endprodukt Wasser bilden. Es ist metastabil und zerfällt unter dem Anstoss von Katalysatoren, wie Platinschwarz, Braunstein u. a. unter Wärmeentwicklung zu zwei Molekülen in Wasser und molekularen Sauerstoff

Hierbei wird der mit geringerer Energie am Sauerstoff haftende Wasserstoff des einen Moleküls für die energiereichere Durchhydrierung des zweiten mobil gemacht.

Wir haben also einen intermolekularen Dehydrierungsvorgang, bei dem Substrat und Akzeptor identisch sind, ähnlich wie bei der Cannizzaroschen Reaktion (84).

In den Zellen von Tier und Pflanze findet sich nun weit verbreitet eine schon von Schönbein festgestellte, aber erst von Oskar Loew (45) genau erkannte Fermentwirkung, die den Vorgang der Hydroperoxydzersetzung ausserordentlich stark beschleunigt. Man hat die in fast allen Zellen ange- troffenen Fermente als Katalasen bezeichnet. Die Katalasen sind auf Grund ihrer Wirkung nichts anderes als Dehydrasen von ganz spezifischer Einstellung auf Substrat und Akzeptor, nämlich beiderseits auf Hydroperoxyd.

Da den anaerobischen Organismen und nur ihnen die Katalase fehlt, ist die Vermutung berechtigt, dass diese Enzyme an der Sauerstoffatmung be- teiligt sind. Dann muss aber auch das Hydroperoxyd in ihrem Verlauf eine Rolle spielen, deren genaue Festlegung in dem oben abgeleiteten Reaktions- mechanismus ausgedrückt ist. Wir werden zu der Vorstellung geführt, dass die Katalasen als Hilfsfermente der Atmung tätig sind, dass sie das Produkt der ersten Atmungsphase, das Hydroperoxyd in Wasser- und Sauerstoff zu spalten haben. Dadurch wird dieses Protoplasmagift alsbald beseitigt, und zwar in so idealer Weise, dass statt seiner neuer Sauerstoff dem Atmungs- prozess zur Verfügung gestellt wird. Ähnliche Vorstellungen sind schon früher von O. Loew und neuerdings von Thunberg (70) und Spiro (66) geäußert worden.

Damit wäre ausgedrückt, dass die Dehydrasen der Atmung nicht auf den Wasserstoffakzeptor Hydroperoxyd eingestellt sind. Dafür sprechen viel- leicht auch folgende Tatsachen. Das stärkste Enzymgift, das wir kennen, die Blausäure, schädigt die Sauerstoffatmung besonders stark. Die durch Methylenblau substituierte Atmung wird durch sie weit weniger gehemmt (Thunberg, Meyerhof) und die Dehydrierungsvorgänge, die sich in der anaeroben Zelle vollziehen, erleiden auf Grund der Versuche von Lipschitz am Spulwurm, durch Blausäurekonzentrationen, die für die Sauerstoffatmung schon längst deletär sind, keine Einbusse. Ferner ist bekannt, dass die En- zyme der alkoholischen Gärung der Blausäurevergiftung ebenfalls viel schwie- riger zugänglich sind. Nun sind die Katalasen, wie namentlich Bredig gezeigt hat, gegen dieses Gift ganz besonders empfindlich. Es ergibt sich so der Schluss, dass bei der Hemmung der Sauerstoffatmung die Katalase der leidende Teil ist. Bei der supplementären Atmung wird die Beteiligung des Hilfs- oder Koferments nicht benötigt; seine Schädigung bleibt daher hier ohne Einfluss.

Wir sehen die Oxydationswirkung des Hydroperoxydes, die wohl auch

seine Zellgiftigkeit bedingt, bei vitalen Vorgängen ausschliesslich in seiner Eigenschaft als Wasserstoffakzeptor. Ein Hinweis darauf, dass in der Zelle seine Aktivierung durch Oxyde oder Salze von Eisen oder Mangan infolge Anlagerung und Bildung eines Sauerstoff leicht übertragenden höheren Oxydes erfolge, findet sich nirgends. Auch für die im Pflanzenreiche weit verbreiteten Peroxydasen, das sind Enzyme, die die Oxydation von Phenolen durch Hydroperoxyd beschleunigen, ergibt sich zwanglos die Einreihung unter die Dehydrasen. Sie sind auch auf gewisse organische Peroxyde, wie Aethylhydroperoxyd eingestellt (Bach und Chodat [2]). Ihre vitale Funktion besteht anscheinend darin, die sog. pflanzlichen Chromogene (siehe darüber S. 510) in chinoide Farbstoffe umzuwandeln. Der von der Dehydrierung erfasste Wasserstoff wird hier spezifisch auf Hydroperoxyd abgeladen, während molekularer Sauerstoff als Wasserstoffakzeptor nicht dienen kann. Die dehydrierende Wirkung der Peroxydase gegenüber Phenolen wird ergänzt durch die der oben schon kurz berührten sog. Phenoloxidasen, die zwischen demselben Substrat und molekularem Sauerstoff die Wasserstoffverschiebung beschleunigen. Es ist möglich, dass die Peroxydase der Oxydase zum gleichen Zweck dient, wie dies für das Verhältnis von Katalase und Atmungsdehydrase angenommen wird. Mit Recht kann sie jedenfalls der Katalase an die Seite gestellt werden in der Aufgabe, das Produkt der ersten Atmungsphase, das Hydroperoxyd zu beseitigen. Eine sehr gründliche Literaturzusammenstellung für dieses vielbearbeitete und verworrene Gebiet findet man in dem ausgezeichneten Referat von Battelli und Stern, diese Ergebnisse 1912.

Das Studium der Hydroperoxyd-Derivate als Wasserstoffakzeptoren im Rahmen des Atmungsprozesses hat sich der Feststellung anzuschliessen, dass sie diese Funktion im Modellversuch mit Palladium und mit Tierkohle als Katalysatoren noch besser erfüllen, als die chinoiden Akzeptoren (84). Biologisch treten sie indessen als starke Gifte hervor. Dies gilt schon für das dem Äthyläther so ähnliche Diäthylperoxyd. Der Versuch, ein in Stickstoff ersticktes Froschherz durch entsprechend verdünnte Natriumpersulfatlösung wieder zum Schlagen zu bringen, gelang nicht. (Hermann Wieland. Unveröffentlicht.) Die Katalasen sind auf die Beseitigung substituierter Hydroperoxyde nicht eingestellt (Bach und Chodat [2]), auch nicht auf das System Hydroperoxyd-Persulfat (84) gemäss dem Schema

Vielleicht beruht die Giftigkeit der Peroxyde darauf, dass sie als zu kräftige Wasserstoffakzeptoren lebenswichtige Bestandteile der Zelle dehydrieren, die am Atmungsprozess nicht beteiligt sind. Die grosse Affinität zu Wasserstoff ist im Sinne der hier vertretenen Anschauungen ja gleichbedeutend mit starkem Oxydationsvermögen.

VI. Über gestufte Dehydrierung.

Während alle bisher besprochenen Prozesse sich unter dem einheitlichen Gesichtspunkt einer durch spezifisch nach beiden Seiten hin mehr oder weniger streng eingestellte Enzyme vermittelten Wasserstoffübertragung von Substrat auf Akzeptor betrachten lassen, sind einige vitale Reduktionserscheinungen bekannt, deren enzymatische Natur noch in Frage steht. Heffter (34, 35) hat zuerst wahrscheinlich gemacht, dass im Gewebe Stoffe enthalten sind, die ohne enzymatischen Antrieb, auf rein chemischem Wege, eine Reihe von Substanzen, wie elementaren Schwefel, Seleniat, Tellurat, Nitrat, Jodat, Arseniat und auch Farbstoffe zu reduzieren vermögen. Die Reduktionswirkung wird auf die Sulfhydrylgruppe von Eiweisskörpern zurückgeführt, und zwar auf die Cystein-Komponente, die bei der Wasserstoffabgabe in das Disulfidsystem des Cystins übergeht.

Als Ergebnis der Untersuchung wird der Nachweis angesehen, dass reduzierende Fermente, deren erstes de Rey-Pailhade im „Philothion“ gefunden zu haben glaubte, nicht existieren.

In jüngster Zeit hat Hopkins (36) den hier wirksamen Stoff aus Hefe isoliert und als Dipeptid von Cystein und Glutaminsäure gekennzeichnet. Er hat sich, durch eine charakteristische Farbreaktion mit Nitroprusidnatrium nachweisbar, in allen untersuchten Geweben vorgefunden.

Das Disulfid, das, ebenso wie Cystin aus Cystein (Matthews und Walker¹⁾), bei geringer Wasserstoffionen-Konzentration schon durch Luft-sauerstoff aus der reduktiv wirksamen Merkaptanverbindung hervorgeht, ist ein kräftiger Wasserstoffakzeptor. Die Disulfidgruppe —S—S— entspricht vollkommen dem Sauerstoffpaar der Peroxyde —O—O—.

Durch Muskelgewebe wird das —S—S—-Dipeptid unter der Wirkung der Atmungsenzyme durch die im Gewebesafte enthaltenen Dehydrierungs-Substrate zu zwei Molen HS-Dipeptid hydriert, die ihrerseits ihren Wasserstoff direkt auf den Sauerstoff abladen können. Das Disulfid hat demnach die chemisch durchsichtige Funktion eines Übertragungskatalysators und schafft so die Erscheinung einer stufenweisen Dehydrierung. Ob diese merkwürdige Substanz sich als eine Art von Puffer bei manchen Dehydrierungen der Zelle betätigt, vielleicht auch das Amt der Entgiftung durch Hydrierung besorgt, oder ob sie, was weniger wahrscheinlich ist, im normalen Atmungsprozess

¹⁾ J. Biol. Chem. 6. 289. 1909.

eine Rolle spielt, das werden erst weitere Versuche zeigen können. Vor allem wird es wichtig sein, ihr Verhalten gegenüber Hydroperoxyd kennen zu lernen. Es sei übrigens bemerkt, dass bei den Atmungsversuchen Thunbergs eine Reduktionswirkung dieser Art ausgeschaltet war.

Eine ganz ähnliche Wirkungsweise, wie das Präparat von Hopkins sie zeigt, ist auch an der Thioglycolsäure im Zusammenwirken mit Acetonhefe beobachtet worden in einer weit über das stöchiometrische Mass hinausgehenden Wasserstoff-Übertragung (Meyerhof [49]). Jedoch liegen die Verhältnisse hier weniger klar.

Die Beziehungen zwischen den beiden Dipeptiden von Hopkins und ihre Stellung als mittlere Stufe in Dehydrierungsprozessen erinnern sehr lebhaft an das biologische Verhältnis der pflanzlichen Chromogene zu ihren chinoiden Dehydrierungsprodukten, die von Palladin als Atmungspigmente bezeichnet werden. Der russische Botaniker fasst die Atmung der Pflanzenzelle als den Ausdruck von Dehydrierungsvorgängen der besprochenen Art auf (64). Zwischen Substrat und Sauerstoff stehen hier die Atmungspigmente als Wasserstoffakzeptoren und -Überträger. Die endgültige Verbrennung des Wasserstoffs wird nach Ansicht Palladins durch die sog. Phenoloxidasen, das sind die früher erwähnten, Phenole dehydrierenden Enzyme beschleunigt, denen die Peroxydasen in der Nutzbarmachung des zuerst entstehenden Hydroperoxyds zur Seite stehen. Da die Phenole, die im Stoffwechsel der Pflanze angetroffen werden, sich fast ausschliesslich vom Brenzkatechin ableiten, so seien die Vorgänge von diesem Grundkörper aus formuliert

Diese sehr plausiblen Vorstellungen entbehren leider bisher der chemischen Charakterisierung der Chromogene, die eine dringende Aufgabe für den Biochemiker bildet. Es gilt als wahrscheinlich, dass die Pflanzenchromogene mit gewissen Gerbstoffen identisch oder verwandt, und Vorstufen der Anthocyane sind.

VII. Atmung und Gärung.

Der Mechanismus der alkoholischen Gärung ist im letzten Jahrzehnt namentlich durch die Arbeiten von Neuberg (61, 62) beinahe restlos aufgeklärt worden. Die Zymase hat sich als ein Komplex von Fermentwirkungen

enthüllt, der grundsätzlich die gleichen Aufgaben zu erfüllen hat, wie sie für die Atmung als wahrscheinlich abgeleitet worden sind. Unter ihnen spielt der Vorgang Dehydrierung-Hydrierung eine ausschlaggebende Rolle. Da die Gärung sauerstofflos verläuft, übernehmen die Funktion des Sauerstoffs im Sinne der Cannizzaroschen Reaktion die Carbonylgruppen intermediärer Reaktionsstufen. Aus diesem Prinzip leitet sich die Verteilung des Oxydationswertes in den Endprodukten Kohlendioxyd und Alkohol ab. Die Cannizzarosche Reaktion, die Aldehyd in Alkohol und Säure disproportioniert, kann als einfachstes Modell der Gärung gelten. Die symmetrische Zerteilung des Zuckermoleküls über die Hexose-diphosphorsäure (Harden und Young) führt in die 3-Kohlenstoffreihe. Die Natur des Primärproduktes $C_3H_6O_3$ steht noch nicht absolut sicher fest. Wahrscheinlich ist es identisch mit Brenztraubensäurealdehyd (Methylglyoxal, A. Wohl). Seine Entstehung erfolgt auf dem Wege der sauerstoffverschiebenden Dehydratisierung aus dem wohl zuerst auftretenden Glycerinaldehyd auf Grund des Schemas

Methylglyoxal wird dann unter der Wirkung der Cannizzaroschen Reaktion zu Brenztraubensäure dehydriert. Ob in dieser ersten Phase ein zweites Molekül des Ketoaldehyds oder Glyzerose den Wasserstoffakzeptor bildet, steht nicht fest. Ist aber erst einmal Brenztraubensäure entstanden, so wird sie durch das hydrolysierende Ferment Carboxylase in Kohlensäure und Acetaldehyd zerlegt.

Jetzt kann der Acetaldehyd, der dabei in Äthylalkohol übergeht, den Wasserstoff des Methylglyoxals binden:

Es entsteht erneut Brenztraubensäure und der weitere Gang der normalen Gärung kann sich auf Grund der beiden gegebenen Gleichungen abspielen. Bei Gegenwart von Natriumsulfit sind die Hauptprodukte der Gärung Acetaldehyd und Glycerin (technische Glycerinsynthese). Der Acetaldehyd

scheidet als Reaktionsteilnehmer aus. Seine Funktion übernimmt einer der beiden höheren Aldehyde, die oben auch für die Einleitung der normalen Gärung herangezogen wurden, Glycerinaldehyd oder Methylglyoxal selbst. Für die Beteiligung des Glycerinaldehyds ergibt sich nachstehende Gleichung:

Durch zahlreiche Untersuchungen (M. Hahn, Harden, Lintner, Neuberg) sind starke Reduktionswirkungen in gärender Hefe festgestellt. Farbstoffe (32), Aldehyde (38, 39, 55, 57), Nitrate, Nitro- und verschiedene Schwefelverbindungen (54, 56, 58, 59) werden kräftig reduziert. Nach der Quelle des Wasserstoffs ist in keinem Falle gefahndet worden. Nun stehen im Gang der Gärungsreaktion zwei Cannizzarose Reaktionen, in denen Wasserstoff aktiviert wird. Es kann kaum zweifelhaft sein, dass die aufgeführten reduzierbaren Substanzen hier als Wasserstoffakzeptoren mit den beiden Aldehyden der Gärung in Wettbewerb treten und im Sinne des Massenwirkungsgesetzes einen Teil des jenen zugeordneten Wasserstoffs auf sich ablenken, dass also bei der Hefe ganz analoge Verhältnisse vorliegen, wie sie sich beim Studium des Schardinger-Fermentes ergeben haben. Die Reduktionswirkung gegen Metylenblau ist durch die Untersuchungen von Meyerhof (48) schon auf diese Formel zurückgeführt. Metylenblau-Atmung und Sauerstoff-Atmung gehen bei Acetonhefe physiologisch miteinander parallel. Es steht zu vermuten, dass auch der aerobische Stoffwechsel der Hefe, der zu teilweise vollständiger Verbrennung des Kohlehydrats führt, seine Deutung darin findet, dass der molekulare Sauerstoff die natürlichen Wasserstoffakzeptoren des Gärprozesses zurückdrängt und so Verhältnisse schafft, die denen beim Atmungsprozess gleich sind. Die alkoholische Gärung wäre so als Auftakt der Atmung aufzufassen, dem der Hauptakt der oxydativen Dehydrierung unter den normalen Lebensbedingungen der Zelle nicht nachfolgt, der bei der auch die Sauerstoffatmung einleitenden, schwach exothermischen Wasserstoffverschiebung stehen bleibt (vergl. dazu A. Gottschalk [30]). In der Tat führen die neueren Untersuchungen über die Atmung (Fletcher und Hopkins, Embden, Meyerhof) mit aller Sicherheit zu der Feststellung, dass der Abbau der Kohlehydrate, zum grossen Teil wenigstens, nicht das intakte Glukosemolekül dehydrierend erfasst, sondern dass dem Eintritt der wasserstoffzehrenden Reaktionen ein symmetrischer Zerfall vorher geht. Es ist auch eine Hexose-Phosphorsäure (das Laktacidogen Embdens), die enzymatisch zerfällt, und zwar hier in zwei Moleküle Milchsäure, die höchstwahrscheinlich

aus primär gebildetem Glyzerinaldehyd über Methylglyoxal durch eine innere Cannizzarische Reaktion (Neuberg) hervorgeht.

Das „Koferment“ der ersten Atmungsphase vermag gleich der Hexosephosphorsäure die Hefegärung in Gang zu bringen (Meyerhof [51, 52]).

Jetzt erst beginnt der stark exothermische Abbau, der im Sinne der oben entwickelten Hypothesen in ununterbrochener Dehydrierung über die Stufen der Brenztraubensäure und des Acetaldehydes zur Essigsäure führt. Der sichere Nachweis dieser Säure als Zwischenprodukt der Atmung fehlt bis jetzt, aber sie steht, ähnlich dem Formaldehyd bei der Kohlensäure-Assimilation, breit inmitten der Bahn von jeglicher Atmungstheorie. Es ist oben die Vermutung Thunbergs wiedergegeben worden, dass die aus Muskelzellen isolierte und den dehydrierenden Fermenten so leicht zugängliche Bernsteinsäure aus der intermolekularen Dehydrierung von Essigsäure hervorgehe. Die biologische Verbindung der beiden Säuren im Experiment würde den chemischen Weg der Atmung klar zeichnen, sauerstofflos durchgeführt würde sie eine unerschütterliche Stütze für die hier referierte Auffassung vom Mechanismus der vitalen Oxydationsvorgänge bilden.

Es ist fehlerhaft, die Kinetik der im Laboratorium studierten chemischen Vorgänge auf die vitalen Prozesse zu übertragen. Wenn wir die geeigneten Bedingungen der Dehydrierung von Essigsäure zu Bernsteinsäure — eines thermodynamisch überaus begünstigten Prozesses (siehe das folgende Kapitel) noch nicht gefunden haben¹⁾, so besteht deshalb nicht der geringste Anlass, der Zelle die gleiche Unfähigkeit zuzuschreiben. Umgekehrt vermag die Zelle Knallgas nicht zu vereinigen, und nur mit Mühe vollbringt sie die in vitro kinetisch wenig gehemmte Dehydrierung der drei ersten Oxydationsstufen des Methans. Systeme von chemisch geringem Reaktionswiderstand trotzen so der Triebkraft der Enzyme, denen die zu beschleunigende Reaktion nicht vertraut ist. Andere, nach den Erfahrungen der chemischen Methodik als starr oder gar als undurchführbar befundene Reaktionen setzt die Zelle mit spielender Leichtigkeit in Gang. Auch die thermodynamischen Voraussetzungen sind für das Zustandekommen einer Reaktion innerhalb des Zellstoffwechsels nicht entscheidend. Der Energiehub endothermischer Umsetzungen kann stets „gekoppelt“ von der Überzahl der Energie liefernden Reaktionen bestritten werden, ohne dass die Energiebilanz davon berührt wird.

¹⁾ Hier ist zu erwähnen, dass Moritz und Wolfenstein (Ber. 32, 2534, 1899) Essigsäure durch Kaliumpersulfat, wenn auch mit der bescheidenen Ausbeute von nur 1,5% in Bernsteinsäure übergeführt haben.

So bildet die Zelle eine Welt der unbegrenzten Reaktionsmöglichkeiten. Der Versuch, die Energie liefernden Prozesse ihres Stoffwechsels, sei es mit oder sei es ohne Sauerstoff, vom einheitlichen Gesichtspunkt der Wasserstoffaktivierung aus zu betrachten, führt mit strenger Notwendigkeit dazu, noch einen weiteren biologisch wichtigen Wasserstoffakzeptor in diesen Kreis einzubeziehen. Das ist der elementare Stickstoff, der, im Stoffwechsel der Bodenbakterien zu Ammoniak hydriert, das kontinuierliche Wachstum der höheren Pflanzen gewährleistet und zum grossen Teil den Bedarf der menschlichen Bodenkultur deckt. Der Stickstoff-Stoffwechsel jener Bakterien ist dem Sauerstoffstoffwechsel der Aerobier chemisch wie thermodynamisch vollkommen isolog. Die Hydrierung der beiden molekularen Elemente ist exothermisch, das Ammoniak erscheint als „Wasser des Stickstoffs“. Auch der Weg der Hydrierung muss ein gleichartiger sein, gemäss dem Schema:

So tritt das Hydrazin als Analogon des Hydroperoxyds in den Bereich der biologischen Beachtung.

VIII. Zur Thermochemie der Hydrierungs- und Dehydrierungsvorgänge.

Die thermochemischen Beziehungen zwischen Essigsäure und Bernsteinsäure. Die molekulare Verbrennungswärme der Essigsäure beträgt 209,4, die der Bernsteinsäure 356,8 Kal. Da bei der Bildung der Bernsteinsäure aus 2 Mol. Essigsäure je ein Wasserstoffatom abgespalten werden muss, ergibt sich die Gegenüberstellung von 2 Mol. Essigsäure — 2 H zu 1 Mol. Bernsteinsäure. Die Differenz der Verbrennungswärmen drückt den Wärmewert der beiden Wasserstoffatome aus. $418,8 - 356,8 = 62$ Kal.

Er liegt nur 6 Kal. unter der molekularen Verbrennungswärme des Wasserstoffs. Aus diesen Beziehungen geht hervor, dass der überständige Wasserstoff der Essigsäure leicht abspaltbar ist, dass also ihr Übergang in Bernsteinsäure, wenigstens in thermodynamischer Hinsicht, leicht erfolgen kann.

Die Hydrierungswärme gibt in Kalorien die Energiemenge an, die bei der Anlagerung von einem Grammmol Wasserstoff an ein Grammmol der ungesättigten Verbindung, des Wasserstoffakzeptors frei wird. Die zur Berechnung nötigen Bildungs- und Verbrennungswärmen sind der letzten Auflage des Landolt-Börnstein entnommen, zum Teil wohl nicht ganz genau, der Grössenordnung nach aber richtig.

Man erkennt in der nachstehenden Tabelle aus der Reihenfolge die grosse Eignung der Peroxyde und des Sauerstoffs, ihr starkes „Oxydationsvermögen“. Für die Aufnahme von gebundenem Wasserstoff, wie sie bei der biologischen Funktion der Wasserstoffakzeptoren in Erscheinung tritt, — die Fermente vermögen ebensowenig wie Tierkohle den freien Wasserstoff zu aktivieren — ändern sich naturgemäss die Hydrierungswärmen, und zwar um die Energie-

Wasserstoffakzeptor	Hydrierungswärme in Kalorien	Hydrierungsprodukt	Dehydrierungs- wärme durch Sauerstoff
Kaliumpersulfat	+ 100	prim. Kaliumsulfat . . .	— 32 (2 Mol.)
Hydroperoxyd	+ 92	Wasser	— 24 (2 Mol.)
Sauerstoff	+ 45	Hydroperoxyd	+ 23
Chinon	+ 42	Hydrochinon	+ 26
Ölsäure	+ 38	Stearinsäure	+ 30
Äthylen	+ 37	Äthan	+ 31
Fumarsäure	+ 31	Bernsteinsäure	+ 37
Salizylaldehyd	+ 30	Saligenin	+ 38
Acetaldehyd	+ 21	Äthylalkohol	+ 47
Stickstoff	+ 22	Ammoniak (2 Mol.) . .	+ 91,5 (pro Mol.)
Bernsteinsäure	+ 6	Essigsäure	+ 62 (für 2 Mol.)

menge, mit der der Wasserstoff am Dehydrierungssubstrat haftet. Da jede Reaktion einen Abfall von Energie verlangt, muss die (negative) Dehydrierungsenergie der (positiven) Hydrierungsenergie mindestens gleich sein. Die in der Tabelle aufgeführten Hydrierungsprodukte sind nun bei der Umkehrbarkeit der beiden Vorgänge zum grossen Teil auch biologisches Dehydrierungsmaterial, und ihre Hydrierungswärme gibt daher gleichzeitig die Haftfestigkeit des wegzunehmenden Wasserstoffes an. Aus den angegebenen Gründen kann kein Hydrierungsprodukt von einem Wasserstoffakzeptor, der unterhalb seiner Reihe steht, dehydriert werden, jedes dagegen — grundsätzlich, wenn auch aus kinetischen Gründen nicht praktisch — von allen oberhalb stehenden, also nicht Hydrochinon von Olefinen, dagegen wohl Alkohol von Chinon, alle aber, mit Ausnahme von Kaliumsulfat und Wasser, von Sauerstoff und den Peroxyden. Die Energie, mit der die Dehydrierung durch Sauerstoff erfolgt, ist gleich der Differenz aus der Bildungswärme des Wassers (68,4) und der Hydrierungswärme. Die Zahlen sind in der letzten Reihe der Tabelle abgerundet angegeben. Hervorzuheben ist die ausserordentlich hohe oxydative Dehydrierungswärme der Essigsäure zu Bernsteinsäure.

Aber dies sei nochmals betont. Die hier wiedergegebenen energetischen Beziehungen sind nur aus den thermischen Daten abgeleitet und daher nur bedingt gültig. Genaue Resultate werden erst erhalten werden können, wenn die Affinitätsbeträge der in Frage stehenden Reaktionen bekannt sind.

IX. Zur Theorie der katalytischen Wirkung.

Die Funktion der wasserstoffübertragenden Katalyse, wie sie die fein verteilten Platinmetalle besitzen, ist auf ihre Adsorptionsfähigkeit gegenüber Wasserstoff zurückzuführen. Tierkohle und dehydrierende Enzyme vermögen den elementaren Wasserstoff aus wässriger Lösung nicht zu adsorbieren und können ihn deshalb auch nicht aktivieren. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei jeder Adsorption, welche die Geschwindigkeit einer Reaktion steigert,

neben physikalischen auch chemische Kräfte im Spiel sind. Man kann sich vorstellen, dass bei der Vereinigung des Absorbenden mit dem Adsorbens Nebenvalenzen betätigt werden, deren Absättigung eine Veränderung der Bindungsverhältnisse im Molekül des Adsorbenden im Gefolge hat. Der chemische Einschlag bei der Adsorption von Wasserstoff an Platin oder Palladium ist unverkennbar und bekanntlich mit einer besonders starken Wärmetönung verbunden. Darin sehen wir die Äusserung der Absättigung der Nebenvalenz des Wasserstoffmoleküls. Die Adsorptionsverbindung wäre etwa wie folgt schematisch auszudrücken, wobei über die Anzahl der beteiligten Palladiumatome nichts ausgesagt werden soll.

Durch die Absättigung von Nebenvalenz ist die Bindung zwischen den beiden Wasserstoffatomen gelockert. Wir sehen in diesem Umstand die Ursache für die Aktivierung des Wasserstoffs.

Bei der Hydrierung tritt nun diese komplexe Adsorptionsverbindung in Reaktion mit dem ebenfalls adsorbierten Wasserstoffakzeptor, wobei der aktive Wasserstoff, unter Preisgabe seiner Nebenvalenzbindung, die ihm durch die thermodynamischen Verhältnisse vorgeschriebene Aufgabe erfüllt. Indem dann weiter das adsorbierte Hydrierungsprodukt durch neuen Wasserstoff immer wieder vom Katalysator verdrängt wird, kommt das endlos wiederholte Spiel der Oberflächenreaktion und damit die katalytische Wirkung zustande.

Die dehydrierende Katalyse findet eine ganz gleichartige Erklärung. Hierbei wird das Hydrierungsprodukt unter Beteiligung chemischer Kräfte adsorbiert. Von dem Adsorpt Palladium-Hydrochinon machen wir uns etwa nachstehende schematische Vorstellung

Durch den Übergang in den Palladiumkomplex hat das Molekül Einbusse an innerer Bindungsenergie erfahren, die sich in einer verminderten Haftfestigkeit der beiden am Sauerstoff fixierten Wasserstoffatome äussert. Sie sind ebenfalls aktiv geworden und können vom Palladium selbst abgespalten werden, wenn die Bildungsenergie des Palladium-Wasserstoffkomplexes grösser ist als ihre Haftenergie im Molekül. Verbindungen mit locker sitzendem Wasserstoff, wie z. B. die Ameisensäure werden zu völligem Zerfall gebracht,

da auch der Palladium-Wasserstoffkomplex bei hoher Wasserstoffkonzentration der Dissoziation unterworfen ist.

Wasserstoffakzeptoren gegenüber wird sich die adsorbierte Hydroverbindung gleichartig verhalten, wie das Adsorpt des Wasserstoffs selbst. Sie wird ihren aktivierten Wasserstoff zu jeder Hydrierung hergeben können, deren Reaktionsenergie seiner Haftenergie überlegen ist. Auch diese Reaktion wird sich auf der Oberfläche des Absorbenten abspielen und durch Verdrängungsvorgänge stets erneuert, den Umsatz schaffen, der einer katalytisch beeinflussten Umsetzung eigentümlich ist.

Diese Vorstellung von der Wirkungsweise der wasserstoffübertragenden Edelmetall-Katalysatoren enthält die logische Folgerung, dass alle im heterogenen System wirksamen Reaktionsbeschleuniger und nicht nur die auf Wasserstoff eingestellten sich grundsätzlich gleich verhalten.

Wenn Tierkohle nach den Beobachtungen von Freundlich und von Warburg die Oxydationsgeschwindigkeit der Oxalsäure und nach letzterem die von Aminosäuren steigert, so ist diese Änderung der kinetischen Verhältnisse wie oben auf die Bildung adsorptiver Komplexverbindungen zu-

rückzuführen, in denen die durch den Druck gekennzeichneten Wasserstoffatome reaktionsfähig und damit der Wegnahme durch Sauerstoff oder einen andern geeigneten Wasserstoffakzeptor zugänglich geworden sind. Ob dabei X mit elementarem Kohlenstoff oder mit chemisch unbekannten Bestandteilen des Materials identisch ist, soll dahingestellt bleiben.

Die hier geäußerte Auffassung ist auch auf die Enzyme übertragbar. Ihre überaus feine Abstimmung auf das Substrat verlangt eine starke Betonung der rein chemischen Beziehungen zwischen Enzym und Substrat, die uns vorläufig vollkommen unbekannt sind.

Mit der Voraussetzung aber, dass sich die Verbindung zwischen beiden nur auf Grund sorgfältiger chemischer Auswahl vollzieht, können wir vielleicht doch an der Hand der hier erörterten Hypothese uns eine gewisse Ahnung von den Geheimnissen der enzymatischen Vorgänge verschaffen. Es wäre denkbar, dass auch hier durch die Bildung des Komplexes

die Bindungsverhältnisse im Substrat sich derart änderten, dass bestimmte Gruppen der durch das Enzym beschleunigten Umsetzung fähig würden.

Diese Annahme erfordert, zur Erklärung der Spezifität, dass an der Komplexbildung der Bestandteil des Substrats beteiligt ist, der unter der Wirkung des Enzyms die Umsetzung erleidet, bei proteolytischen Fermenten die

Gruppe $\begin{pmatrix} \text{CO} \\ | \\ \text{NH} \end{pmatrix}$ bei diastatischen der Molekularbezirk der Sauerstoffbrücke usw.

Die katalytische Wirkung erscheint so, gemäss der allgemein gültigen Annahme durch eine chemische Reaktion, durch die Bildung des Komplexes Katalysator Substrat vermittelt. Damit ist die Annahme eines Energieabfalls in das katalytische Wirken hineingelegt.

Es ist zum Schluss nur noch kurz zu betonen, dass nicht jede durch Oberflächenkräfte vermittelte Adsorption gleichzeitig mit chemischer Bindung einhergehen muss. Dagegen spricht vor allen Dingen die Tatsache, dass auch die vollkommen affinitätslosen Edelgase der Adsorption zugänglich sind.