Neue Anschauungen über Beziehungen gewisser biochemischer Prozesse zu der sogenannten „sterischen Hinderung“ und zur Komplexsalz-Bildung.

Von
Dr. Oskar Baudisch.

P. Ehrlich und Benda¹⁾ haben vor längerer Zeit über den dystherapeutischen Effekt von Methylgruppen im allgemeinen berichtet und als besonderes Beispiel die Rosanilinfarbstoffe angegeben. Nach diesen Forschern nimmt der therapeutische Wert der erwähnten Farbstoffgruppe mit abnehmender Zahl der Methylgruppen zu, so daß z. B. Krystallviolett als schlecht, Rosanilin als gut, Pararosanilin als besser zu taxieren ist. Der therapeutische Effekt des Trypaflavins wird als dreimal so groß als der des Akridiniumgelbes angegeben, das 2 Methylgruppen mehr enthält. Ferner sind nach Benda und Hahn die homologen Atoxyle (Arsanilsäure) schlechter als das Atoxyl selbst und die von Berthelm dargestellten methylierten Dioxydiaminoarsenobenzole weniger gut als das methylfreie Dioxydiaminoarsenobenzol (Salvarsan).

Die auffallenden Erscheinungen theoretisch zu begründen, ist meines Wissens bisher nicht versucht worden. Die im folgenden angegebenen neuen Beispiele antireaktiver Substituentwirkung lassen uns einen tieferen Einblick in dieses dunkle Gebiet gewinnen.

Der auffallend starke Einfluß einer Methylgruppe in Ortho-Stellung zu einem Aminstickstoff ist von rein chemischer Seite in vielen Beispielen erbracht worden. Wir erwähnen die Arbeiten von E. Bamberger²⁾ über die Oxydation der Toluidine zu den entsprechenden Aminoxyden und die neueren Arbeiten von J. v. Braun³⁾ und seinen Mitarbeitern über sterische Hinderung. E. Bamberger hat festgestellt, daß die antireaktive Wirkung der CH₃-Gruppe in Orthostellung zu primären, sekundären und tertiären Aminstickstoffen am stärksten hervortritt, in Parastellung noch deutlich zu konstatieren ist, dagegen in Metastellung gleich Null wird. J. v. Braun und O. Kruber⁴⁾

¹⁾ Festschr. z. 60. Geburtstag. Gust. Fischer. Jena. 1914.

²⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **32**, 342. 1880ff.

³⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **49**, 696. 1916.

⁴⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **49**, 1102. 1916.

haben z. B. experimentell festgestellt, daß Diphenylmethanbasen vom Typus

gegen Jodmethyl (BrCN , JCH_2CN) ein ganz verschiedenes Verhalten zeigen. Während die Verbindung I Jodmethyl an den Aminstickstoff glatt addiert, erfolgt bei II keine oder nur eine sehr träge Addition. Bisher hatte man allgemein angenommen, daß die Methylgruppe eine sogenannte „sterische Hinderung“ ausübe, d. h. die durch die Methyl- oder eine andere Gruppe bedingte Raumerfüllung die Reaktionsfähigkeit des dreiwertigen Stickstoffs bedinge.

Franz Klaus und Oskar Baudisch¹⁾ haben für die „sterische Hinderung“ eine neue Erklärung gegeben, welche die eigentümlichen Verhältnisse besser beleuchtet und die im folgenden an einem Beispiel kurz erklärt werden soll. Aus den Untersuchungen von E. Bamberger wissen wir, daß Aminoxyde sich wie tertiäre Amine mit besetzter Parastellung verhalten, d. h. sich durch große Reaktionsträgheit (keine Kupplungsfähigkeit, keine Kondensation mit Benzaldehyd, keine Methylierung usw.) auszeichnen. Wie schon erwähnt, zeichnen sich auch die ortho-methylierten tertiären Amine durch Reaktionslosigkeit bzw. Reaktionsträgheit aus, und im Zusammenhang mit verschiedenen experimentellen Untersuchungen sind Klaus und Baudisch²⁾ zu der Ansicht gelangt, daß zwischen der Reaktionsträgheit der Aminoxyde und jener der ortho-substituierten tertiären Amine ein genetischer Zusammenhang bestehen müsse, was in Formelbildern näher erläutert werden soll. Im Dimethylanilinoxid:

ist der Stickstoff koordinativ gesättigt, dagegen werden am Sauerstoff noch wenig freie Nebenvalenzen auftreten können, es herrschen somit ähnliche Verhältnisse, wie sie O. Baudisch³⁾ früher beim Alkalinitrat

($\text{K} \left(\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \right)$) demonstriert hat. Die Löslichkeit der Aminoxyde

in Wasser und ihre Reaktionsfähigkeit mit salpetriger und schwefliger

¹⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **51**, 1036. 1918.

²⁾ l. c.

³⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **49**, 1176. 1916ff.

Säure ist nach unserer Ansicht mit der Bildung von Anhydrobasen in Einklang zu bringen.

Der Grund der Reaktionslosigkeit bzw. Reaktionsträgheit der Aminoxyde liegt nach der Ansicht von F. Klaus und O. Baudisch in dem valenzchemisch gesättigten Zustand des Aminstickstoffatoms. Diese Verhältnisse wurden — per analogiam — auf Dimethyltoluidin übertragen und angenommen, daß die Reaktionslosigkeit des tertiären Stickstoffatoms auf dem gleichen Grunde beruhe, d. h. daß das Stickstoffatom seine Restaffinitäten an die orthoständige Methylgruppe abgesättigt habe, was symbolisch im Vergleich mit Dimethylanilin und Dimethylanilinoxyd folgendermaßen ausgedrückt werden soll:

Auf Grund dieser neuen Anschauung über die sogenannte „sterische Hinderung“ von Methylgruppen orthosubstituierter tertiärer Amine und auf Grund der erwähnten Arbeiten von J. v. Braun und O. Kruber über das Verhalten von Diphenylmethanbasen gegenüber Jodmethyl konnten wir eine von P. G. Unna¹⁾ von mehr als 30 Jahren gemachte und damals in Zeichen der starren Valenz schwer bekämpfte Beobachtung bezüglich des Unterschiedes der Rosaniline und Pararosaniline

¹⁾ P. G. Unna, Die Rosaniline und Pararosaniline. Dermatol. Wochenschr. 64, 409. 1917.

²⁾ Die gestrichelten Linien sollen wieder Nebervalenzkräfte vorstellen.

bei der Gramschen Bakterienfärbung ungezwungen erklären, was in folgendem ausgeführt wird. Die salzsaureren Salze der beiden Farbstoffe Krystallviolett 1 und Neufuchsin 2 stellen typische Vertreter der beiden ähnlich konstituierten Farbstoffgruppen, nämlich der Pararosaniline und Rosaniline dar. Während die beiden erwähnten Farbstoffe an und für sich bei Bakterienfärbungen keine besonderen Unterschiede zeigen, wird durch Hinzugeben von Lugolscher Lösung (Jod, Jodkalium) und nachheriger Entfärbung mit Alkohol (Gramsche Färbung) Krystallviolett vom Neufuchsin leicht unterschieden. Es genügt — wie Unna gezeigt hat — ein Schnitt mit Leprabacillen, um unter dem Mikroskop zu erkennen, welcher von den beiden Farbstoffen vorlag. Bei der Färbung eines Lepraschnittes mit Krystallviolett nach Gram sieht man die Körner des Lutz-Unnaschen Coccothrix wie eine Perlenschnur deutlich hervortreten, während das Neufuchsin unter sonst gleichen Verhältnissen eine einfache Bacillenfärbung ergibt.

Im Krystallviolett konnte das Jod (JH oder JK) entsprechend dem Braunschen Tetramethyldiamido-diphenylmethan sich an die tertiären Stickstoffatome leicht addieren; im Neufuchsin wirken die Kernmethylgruppen „sterisch hindernd“ gegen eine solche Addition, weshalb keine oder nur eine geringe Addition eintreten kann. Der Unterschied in der Jodaddition ist — wie Unna früher gezeigt hat — auch im Reagensglas demonstrierbar, wird aber durch die Bacillenausfärbungen und nachherige Jodbehandlung ganz bedeutend auffallender. Das hängt höchstwahrscheinlich mit der lockeren Bindung des ungesättigten Triphenylmethan-Kohlenstoffatoms an das Bacilleneiweiß zusammen, wodurch die Ammonisierungskraft der Stickstoffatome und damit die Addition des Jods (JH, JK) eine Verstärkung erfährt.

Es ist sehr bemerkenswert, daß Unna schon in seiner alten Abhandlung über Rosaniline und Pararosaniline auf eine lockere Bindung zwischen Farbstoff und Bacilleneiweiß aufmerksam macht. Während damals im Zeichen der starren Valenz eine solche Annahme sehr ketzerisch wirken mußte und tatsächlich auch nicht den geringsten Anklang fand, sind uns heute solche lockere — koordinative — Bindungen oder Nebenvalenzen geläufig, und gerade die Triphenylmethanfarbstoffe sind mit ihrem stark ungesättigten Kohlenstoffatom geradezu prädestiniert dafür, was im Formelbilde durch die Strichelung angedeutet ist.

P. G. Unna hat durch seine exakten histologischen Färbungsmethoden als erster gefunden, daß die in Bensolkernen substituierten Methylgruppen ($-\text{CH}_3$) bei chemischen und biochemischen Prozessen eine besondere Rolle spielen, und erst später wurde von P. Ehrlich ihr dystherapeutischer Effekt entdeckt. Heute wissen wir, daß in dem von

Unna entdeckten hindernden Einfluß der CH_3 -Gruppe ein gesetzliches chemisches Verhalten von weitreichender Bedeutung vorliegt.

Durch ein besonderes Zusammentreffen und einen eigenartigen glücklichen Zufall ist die alte längst vergrabene Unnasche Rosanilin- und Pararosanilinarbeit wieder ans Tageslicht gezogen und von mir und Franz Klaus richtig gedeutet worden. Herr Professor P. G. Unna hatte die Güte, mir seine Arbeit „Cignolin als Heilmittel der Psoriasis“ im Manuskript und verschiedene Sonderabdrücke seiner zahlreichen früheren Arbeiten, darunter auch die „Rosanilin-Arbeit“ zu unterbreiten.

Unna schreibt in seiner „Cignolin-Arbeit“, daß die therapeutische Verschiedenheit zwischen dem längst bekannten Chrysarobin und dem neuen, von der Firma Bayer u. Co. (Elberfeld) synthetisch dargestellten Cignolin auf dem Vorhandensein einer Methylgruppe (CH_3) in 3-Stellung beruht, indem der Eintritt dieser Gruppe in das Molekül des 1. 8 Dioxyanthranols die geradezu explosiven Eigenschaften dieses Körpers bedeutend abschwächt. Ich machte Herrn Prof. Unna darauf aufmerksam, daß hier ein ganz ähnlicher Fall vorliegt wie bei den Pararosanilinen und Rosanilinen. War es mir und meinem Mitarbeiter F. Klaus auf diese Weise gelungen, Herrn Prof. Unna einen kleinen Dienst zu erweisen, so erhielt ich umgekehrt gleichzeitig durch die Unnasche „Cignolin“-Arbeit einen willkommenen physiologisch-chemischen Beitrag zu meiner damals im Manuskript vorliegenden Arbeit: „Über den Einfluß von Kernsubstitution auf innere Komplexsalze bildende Gruppen“, in welcher am Schluß eine Betrachtung über die eventuellen Beziehungen der inneren komplexen Salze zur Immuno-Chemie angegliedert worden war.

Die experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit müssen hier kurz erläutert werden, um den folgenden Gedankengang über die Beziehungen der therapeutischen Wirkung komplexsalzbildender Gruppen und ihrer Abhängigkeit von bestimmten Seitenresten, besonders auch von Methylgruppen, verstehen zu können.

Organische Verbindungen, welche befähigt sind, Metalle innerkomplex zu binden, zeigen diesen gegenüber ein selektives Verhalten. Dieses kann durch Substitution beeinflußt werden. Die Erkenntnis dieser Tatsache ist eine Folge meiner experimentellen Untersuchungen mit Nitroso-aryl-hydroxylaminen, welche ich mit Hilfe einer Reihe von Mitarbeitern im Laufe von vier Jahren an dem chemischen Universitätslaboratorium in Zürich ausgeführt habe¹⁾.

Das Nitroso-phenylhydroxylamin bildet, wie Bamberger und Baudisch²⁾ fanden, mit Eisen und Kupfer ganz charakteristische, sog. innere Komplexsalze³⁾,

¹⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **48**, 172ff. 1915.

²⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **42**, 3568. 1909.

³⁾ Siehe H. Ley, „Die Beziehungen zwischen Farbe und Konstitution“. Verl. v. S. Hirzel. Leipzig. 1911.

die sich sowohl durch ihre abnorme Farbe, als auch durch ihre Löslichkeit in organischen Solventien auszeichnen und denen höchstwahrscheinlich folgende Konstitutionsformeln zukommen:

Ähnlich starke Komplexität zeigen noch die Titan- und Zirkonsalze des Nitroso-phenylhydroxylamins, während die anderen Salze dieser Säure in variablen Abstufungen die Metalle nur locker koordinativ oder ganz ionogen gebunden enthalten, was sich schon aus verschiedenen äußeren Eigenschaften der Salze (Farbe, Löslichkeit, analytische Metallreaktionen usw.) erkennen läßt.

Führt man in den Benzolkern des Nitroso-phenylhydroxylamins Seitenreste ein, so verändert sich — wie ich fand — das selektive Verhalten der komplexsalzbildenden Gruppe Metallen gegenüber, und zwar je nach dem chemischen Charakter dieser Reste und auch nach ihrer Stellung im Benzolkern. Während Gruppen wie $-Cl$, $-Br$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$ rein chemisch keinen auffallenden Einfluß ausüben, bewirken z. B. die folgenden Seitenketten:

eine tiefgehende Veränderung der Nebenvalenzbindungskraft der Nitroso-hydroxylamin-Gruppe:

An einigen hervorstechenden Beispielen sollen diese Verhältnisse klar gemacht werden.

Die Cadmiumsalze der beiden Säuren:

zeigen ein vollkommen unterschiedliches chemisches Verhalten.

Während das Cadmiumsalz des Nitroso-phenylhydroxylamins (I) ein gewöhnliches, in Wasser und Säuren leicht lösliches, dagegen in organischen Lösungsmitteln unlösliches Salz ist, löst sich das Cadmiumsalz des p. Toluolsulfon-

säure(o-nitroso-hydroxylamino-phenyl)-esters (II) in Benzol, Chloroform, Essigäther und Aceton sehr leicht, dagegen nicht in Wasser und nur spurenweise in Alkohol und Äther. Wir sehen hier den typischen Fall, daß eine zur Bildung gewöhnlicher, ionisierter Salze mit einem bestimmten Metall befähigte Gruppe, durch einen Seitenrest im Benzolkern zu einer extremen innerkomplexsalzbildenden Gruppe für dieses Metall werden kann.

Ganz ähnlich verhalten sich die eben erwähnten organischen Säuren I und II gegenüber den Metallen der seltenen Erden; auch hier sind die Salze der Säure I ionisierte Salze, während die Säure II extreme innere Komplexsalze bildet.

Es soll an einem Beispiel gezeigt werden, daß auch geringe chemische Veränderungen in dem Seitenreste selbst den Charakter der komplexsalzbildenden Gruppe verändern können.

Es sind z. B. die Kupfersalze der beiden Säuren

in ihrem chemischen Verhalten außerordentlich voneinander verschieden.

Das graue o. Oxy-Nitroso-phenyl-hydroxylamin-Kupfer I ist in Wasser und in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich und geht beim Erwärmen dieser Lösungen unter Abspaltung von NOH in tiefrot gefärbtes o. Nitrosophenolkupfer

über.

Das in glänzenden, aluminiumähnlichen Nadeln krystallisierende o. Methoxy-nitroso-phenyl-hydroxylamin-Kupfer ist dagegen in Wasser unlöslich, wohl aber in heißem Benzol, ferner in Chloroform, Essigäther und Aceton leicht löslich. Seine Lösungen sind im Gegensatz zur methylenfreien Verbindung außerordentlich beständig.

Aus diesem Beispiel ersehen wir, daß eine verhältnismäßig geringe Änderung im Aufbau der Seitenkette auch gleichzeitig eine Änderung des chemischen Verhaltens der innerkomplexsalzbildenden Gruppe bedingt.

Wir wollen nun an einem weiteren Beispiel den Einfluß ein und desselben Seitenrestes in verschiedener Stellung im Benzolkern zeigen.

Die Kupfer-, Kobalt- und Nickelsalze der folgenden drei Säuren

zeigen ein unterschiedliches Verhalten, und zwar sind die erwähnten Metallsalze der Orthosäure (I) in Wasser und allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich,

während die Salze der meta-Säure (II) bloß Aceton-Löslichkeit zeigen, während die para-Salze (III) sowohl in Wasser als auch in allen organischen Lösungsmitteln vollkommen unlöslich sind.

Die Lösungen der Salze der Ortho-Säure sind alle unbeständig¹ und spalten, wie das bereits beim Kupfersalz erwähnt wurde, leicht NOH ab, während die meta- und para-Salze vollkommen beständig sind.

Aus diesem Beispiel erschen wir, daß ein und derselbe Seitenrest, je nach seiner Stellung, im Benzolkern, ein vollkommen unterschiedliches Verhalten auf den im gleichen Molekül sich befindenden, zur Innerkomplexsalzbildung befähigten Rest ausüben kann.

Während wir bisher nur die Wirkung der Seitenreste auf die innerkomplexsalzbildende Gruppe kennengelernt haben, interessiert es uns nun in diesem Zusammenhang, auch das Wesen dieser Wirkung kennenzulernen. Ich will versuchen, meine theoretischen Anschauungen darüber an einem Beispiel zu erläutern.

Von den Kupfersalzen der drei folgenden Säuren:

zeigen I und II schon äußerlich ein sehr verschiedenes Verhalten von III. Während die Salze der Säuren I und II graublau gefärbt sind, ist das o. Dimethylamino-nitroso-phenylhydroxylamin-Kupfer zeisiggrün. Nach meiner Ansicht hängt das unterschiedliche Verhalten von I und II gegenüber III davon ab, daß den Stickstoffatomen der Seitenreste

keine oder höchstens sehr schwache Nebenvalenzkräfte zur Verfügung stehen, während im Seitenrest

starke Nebenvalenzkräfte des Stickstoffatoms ihre besondere Wirkung auf die innerkomplexbildende Nitrosoarylhydroxylamin-Gruppe bzw. auf das darin ringförmig gebundene Metall ausüben. In den gegebenen Formeln sind diese Verhältnisse ganz schematisch durch die Anzahl der Strichelungen angedeutet und es soll z. B. die vielfache Strichelung vom $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -Rest nur andeuten, daß die Nebenvalenzkräfte hier nicht vom dreiwertigen Stickstoff, sondern vom

Rest ausgehen, der durch seine starke chemische Wirkung die freien Valenzen des Stickstoffatoms abgelenkt oder in sich aufgesogen hat.

Da der Seitenwert $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$ eine ganz ähnliche Wirkung auf die Nitroso-

hydroxylamin-Gruppe ausübt als die Toluolsulfogruppe $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, so nehme ich an, daß in erster Linie die von dem doppelgebundenen Sauerstoff ausgehenden Nebenvalenzen und nicht die des Schwefelatomes für die erwähnten eigenartigen Wirkungen verantwortlich zu machen sind. Die hier erwähnten inneren Metallkomplexsalze der Nitroso-arylhydroxylamine besitzen aber auch ein Molekülbindungs-Vermögen, was sich z. B. am Nitroso-phenylhydroxylamin-Kupfer leicht demonstrieren läßt. Löst man das Salz in Xylol und leitet trockenes Salzsäuregas ein, so bindet sich diese und es entsteht aus dem vorher grauen Salz ein grasgrün gefärbtes. Beim Liegen an der Luft entweicht allmählich die Salzsäure, und es bildet sich das unveränderte graue wieder zurück. Wie ich fand, ändert sich das Molekülbindungsvermögen sowohl mit der Metallnatur als auch mit der Anwesenheit und der Natur der Seitenreste, wodurch eine überaus große Mannigfaltigkeit in der Reaktionsfähigkeit aller dieser Verbindungen erzielt wird.

Die hier an den Nitroso-phenylhydroxylaminen kurz entwickelte Abhängigkeit innerkomplexsalzbildender Gruppen von Seitenresten läßt sich auch auf andere zur Komplexsalzbildung befähigte Gruppen übertragen, und in einer Abhandlung, betitelt „Zur Theorie der Farblacke“¹⁾, habe ich an vielen Beispielen in der o-Oxyazofarbstoffgruppe gezeigt, daß längst bekannte Tatsachen über die Bedeutung gewisser Seitenreste auf die Beizkraft (Innerkomplexsalzbildung) dieser Farbstoffe, sich zwanglos in mein System einreihen lassen.

Wir kommen nun wieder zu der Unnaschen Cignolinarbeit zurück, die nach meiner Ansicht auch hier herein gehört. Aus den Unnaschen Arbeiten geht hervor, daß aus einer großen Reihe von Anthranolen nur die beiden Verbindungen von der Formel:

eine auffallend starke antipsoriatische Wirkung zeigen, also jene, in welchen die Hydroxylgruppen zu dem Brückensauerstoffatom benachbart sind. Aus den P. Pfeifferschen Untersuchungen über die Farblacke des Alizarins wissen wir aber, daß gerade nur die zu den Carbonylen orthoständigen Hydroxyle für die Innerkomplexsalzbildung maßgebend sind, und so ergibt sich daraus eine interessante Übereinstimmung der Fähigkeit zur Innerkomplexsalzbildung und zum antipsoriatischen Effekt.

¹⁾ Zeitschr. f. angew. Chemie, **30**, 133. 1917.

zu der sogenannten „sterischen Hinderung“ und zur Komplexsalz-Bildung. 95

Daneben macht sich aber bei dem chemotherapeutischen Effekt des Cignolins — wie aus den Unnaschen Arbeiten hervorgeht — noch der ganz besondere Einfluß der „Brücke“:

bemerkbar. Die labile Atomkonfiguration der „Brücke“ ist ganz besonders sauerstoffbegierig und oxydiert sich an der Luft, besonders rasch in schwach alkalischen Medien, unter gleichzeitiger Bildung von Wasserstoffsuperoxyd oder in Gegenwart leicht oxydabler organischer Verbindungen zu anderen Peroxyden (z. B. Ölsäureperoxyd), was in den erwähnten Unnaschen Arbeiten ausführlich dargestellt ist. Den chemotherapeutischen Effekt des Cignolins erblicke ich nun in einer Kombination der Wirkungen der innerkomplexsalzbildenden Gruppe (Haftgruppe) seines Moleküles,

mit der leicht oxydablen und wieder leicht reduzierbaren „Brücke“ (Funktionsgruppe). In der methylhaltigen, chemotherapeutisch schwächer wirkenden Verbindung, dem Chrysarobin, wird nun aller Wahrscheinlichkeit nach sowohl die Haftgruppe, als auch die Funktionsgruppe durch die negativ wirkende CH_3 -Gruppe antireaktiv beeinflusst, höchstwahrscheinlich weil Nebenvalenzen von dem Brückensystem und der damit zusammenhängenden Haftgruppe abgelenkt werden, was symbolisch folgendermaßen angedeutet werden soll:

Die durch den Benzolkern III hindurchgehende, gestrichelte Linie soll andeuten, daß von der Brückencarbonylgruppe durch die CH_3 -Gruppe chemische Kräfte abgezogen bzw. neutralisiert werden.

Das ganze System wird dadurch, wenn ich mich so ausdrücken soll, versteifter, und die Reaktionsfähigkeit nimmt gegenüber der methylenfreien Verbindung erheblich ab.

Man ersieht, daß durch Kombination der Unnaschen Befunde mit meinen hier kurz skizzierten experimentellen Ergebnissen und theoretischen Anschauungen über Vorgänge der Komplexsalzbildung und über die sogen. „sterische Hinderung“ ein Einblick in das physiologisch-chemische Wirken einer in der Natur vorkommenden verhältnismäßig einfach zusammengesetzten chemischen Verbindung, dem Chrysarobin, gemacht werden konnte, wodurch ein wichtiger Beitrag zu dem Kapitel „Chemische Konstitution und chemotherapeutische Wirkung“ geliefert wurde.

Über den therapeutischen Effekt, d. h. über die antipsoriatische Wirkung des Cignolins bzw. Chrysarobins sind von Unna ausführliche Studien gemacht worden, die man in seiner außerordentlich anregenden Schrift „Cignolin als Heilmittel der Psoriasis“¹⁾ nachlesen möge. Unna legt dort überzeugend dar, daß Cignolin im besten Wortsinn das ist, was die alten Therapeuten ein „Alterans“ nannten, ohne sich über das Wie den Kopf zu zerbrechen. Durch Cignolin wird den kranken Hautstellen durch Ölsäureperoxydbildung dauernd Sauerstoff zugeführt, den es aus der Atmosphäre oder aus Gewebsflüssigkeiten aufnimmt und in aktivierter Form über das Vehikel Ölsäure wieder an den erkrankten Stellen abgibt.

Zu den hier erwähnten Erklärungsversuchen, welche sich mit der Beziehung der chemischen Konstitution des Cignolins und seiner therapeutischen Wirkung befassen, möchte ich noch folgendes hinzufügen: Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß das Cignolin beim tieferen Eindringen in die Haut, mit Eisen (Eisenjonen oder Eisenkomplexionen) — höchstwahrscheinlich unter gleichzeitiger Zersetzung des roten Blutfarbstoffes — ein komplexes Eisensalz bildet, welches nun ganz ähnlich wie eine Oxydase wirken kann. Es zieht aus der umgebenden Gewebsflüssigkeit begierig Sauerstoff an, und zwar sowohl mit Hilfe der autoxydablen organischen Reste seines eigenen Moleküles, als auch infolge der Oxydulform des zentralen Eisensatoms. Dadurch wird der in der Gewebsflüssigkeit gelöste Sauerstoff aktiviert und wirkt auf die Umgebung kräftig oxydierend. Gleichzeitig bildet sich auch Wasserstoffsuperoxyd, durch welches das durch Oxydation entstandene komplexe Ferrisalz wieder zum Ferrosalz reduziert wird.

Daß ein mit Sauerstoff beladenes komplexes Eisensalz auch ähnlich wie eine schwache Peroxydase wirken kann, läßt sich — wie ich fand

¹⁾ Verlag v. Leop. Voß, Leipzig. 1916.

— sehr schön mit einer, einige Stunden an der Luft gestandenen, wäßrigen Prussoammoniaknatriumlösung $\left[\text{Fe} \begin{smallmatrix} \text{OH}_2 \\ \text{Cy}_5 \end{smallmatrix} \right] \text{Na}_3$ demonstrieren. Eine solche Peroxydsauerstoff enthaltende Lösung färbt ein Gemisch von Benzidin + H_2O_2 blitzartig blau, während eine frisch hergestellte Lösung zunächst keine Veränderung bedingt und erst nach und nach Blaufärbung des Benzidin- H_2O_2 -Gemisches eintritt. Ich glaube, daß das Cignolineisensalz in chemischer Hinsicht z. T. ganz ähnlich wie der Blutfarbstoff selbst wirken wirkt, denn es kommt ihm die Fähigkeit der primären lockeren Bindung und darauffolgenden Aktivierung von Sauerstoff zu, gleichzeitig wird aber durch das parallel entstandene Wasserstoffsuperoxyd die durch die Sauerstoffbindung gebildete Ferri-Verbindung wieder zu Ferrostufe reduziert, wodurch das Spiel von neuem beginnt. Das Cignolin hat gegenüber den anderen therapeutisch wichtigen Oxyphenolen (z. B. Brenzkatechin, Pyrogallol) den großen Vorteil, daß sein Molekül durch die Autoxydation nicht zerstört wird, sondern daß nur die „Brücke“ in Mitleidenschaft gezogen wird. Dieses so entstandene Oxydationsprodukt kann aber durch Ferrojonen oder andere Reduktionsmittel wieder zu der ursprünglichen Verbindung reduziert werden (ganz ähnlich wie Anthrachinon zu Anthrahydrochinon), welcher nun aufs neue die Fähigkeit der Autoxydation zukommt. Diese Fähigkeit der „Brücke“ des Cignolins

und auch noch anderer „Brücken“, so z. B. der folgenden:

hat durch die Unnaschen Arbeiten eine weittragende physiologisch-chemische Bedeutung erlangt und steht damit z. B. auch die chemotherapeutische Wirkung des Methylenblaus oder des Trypaflavins in engem Zusammenhang. Ferner gehört, wie ich glaube, in dieses Gebiet auch die chemotherapeutisch eminent wichtige Wirkung der Salicylsäure und ihrer Derivate. Die Salicylsäure dürfte zunächst mit labilen Gruppen des Eiweißmoleküles oder mit Abbauprodukten derselben unter Bildung solcher „Brücken“ reagieren, worauf die beim Cignolin erwähnte Sauerstoffmobilisierung erfolgt. Solche H_2O_2

und aktiven Sauerstoff bildenden Verbindungen wirken also stets reduzierend und oxydierend zugleich, insbesondere dürfte dem Blutfarbstoff sofort der Sauerstoff durch die bekannte Katalasewirkung entzogen werden.

Daß organische Verbindungen mit orthoständigen labilen Resten, wie sie in den folgenden Verbindungen vorkommen,

Salicylsäure.
I.

Salicylaldehyd.
II.

Brenzcatechin.
III.

o-Amino-Benzaldehyd.
IV.

u. a. m.

große Affinität zum Eiweißmolekül haben müssen, läßt sich schon aus gewissen Farbreaktionen ersehen. So färben z. B. ortho-Aldehydverbindungen (z. B. Salicylaldehyd II) die Haut intensiv gelb. Durch ortho-Aldehydo-nitroso-phenylhydroxylamin-Natrium V wird die Haut intensiv grün gefärbt. Daß auch o-Aminobenzaldehyd IV mit der Haut eine chemische Verbindung eingeht, konnte ich folgendermaßen beweisen: Bestreicht man die mit wenig Alkoholäther entfettete Haut (z. B. am Oberarm) mit einer alkoholisch-wäßrigen Lösung von o-Aminobenzaldehyd und läßt hierauf eintrocknen, so färben sich diese Stellen mit alkoholischer Eisenchloridlösung intensiv rot, während die Haut unter gewöhnlichen Umständen mit dieser Lösung nur schwache Gelbfärbung zeigt. Auf der geschorenen Haut von lebenden weißen Ratten oder Kaninchen läßt sich diese Farbenreaktion besonders gut demonstrieren. Die tote, erkaltete Haut von Leichen zeigt diese Reaktion nicht, jedoch kann man durch Erwärmung derselben auf Bluttemperatur wieder die Färbung erhalten, während sie auf Papier oder sonstigem Material auch in der Wärme nicht im geringsten entsteht, was darauf hinweist, daß o-Aminobenzaldehyd zuerst in chemische Reaktion mit der Haut getreten sein muß, damit sich mit FeCl_3 ein rotes Eisensalz bilden kann.

In einem gewissen Zusammenhang mit diesen Befunden dürfte die von mir¹⁾ gemachte Beobachtung stehen, daß o-Aminobenzaldehyd mit Glukose (oder anderen Hexosen oder Triosen) in schwach alkalischer

¹⁾ Biochem. Zeitschr. 89, 279. 1918.

zu der sogenannten „sterischen Hinderung“ und zur Komplexsalz-Bildung. 99

Lösung in der Wärme unter Bildung von 3 Oxy-chinaldin,

reagiert, welche Verbindung mit Eisen tief rotgefärbte, typische Komplexsalze bildet. Am schönsten läßt sich die Reaktion mit einem Traubenzucker-Soda-Destillat, welches Acetol $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{OH}$ enthält, in Bicarbonat alkalischer Lösung zeigen, weil sich dann das gebildete 3 Oxy-Chinaldin sofort durch die prachtvolle blaue Fluorescenz verrät. Es soll hier gleich anschließend erwähnt werden, daß aus den Versuchen von mir und Baron Hosche k¹⁾ zu ersehen ist, daß o-Aminobenzaldehyd aus Indol oder aus Tryptophan durch Lichtenergie gebildet werden kann, woraus ich entnehme, daß dieser Aldehyd auch im Stoffwechsel der Pflanzen und höchstwahrscheinlich auch der Tiere eine Rolle spielt.

Da bekanntlich in vielen Pflanzen, z. B. in Robinia-pseudoacacia L., Anthranilsäure-Methylester gefunden wird, so wird diese Vermutung noch gestützt.

Wenn wir die Beispiele zusammenfassen, so ersehen wir — was ja bewiesen werden sollte — daß reaktionsfähige Gruppen wie —OH ; —NH_2 ;

$\text{—C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{H} \end{smallmatrix}$; —COOH in Ortho- oder Peri-Stellung im Benzolkern, zu

gewissen Resten des Eiweißmoleküles oder zu Bausteinen desselben große chemische Affinität besitzen, ja daß derartige ortho-Kombinationen mit den erwähnten Seitenresten direkt aus Eiweißabbauprodukten durch Abbau gebildet werden können und wir deshalb Verbindungen wie o-Aminobenzaldehyd oder Salicylaldehyd bzw. Salicylsäure nicht nur im pflanzlichen, sondern auch im tierischen Stoffwechsel zu suchen haben werden.

Mit dieser Erkenntnis schwindet aber das Auffallende der von mir zuerst gemachten Annahme, daß sich Salicylsäure im tierischen Organismus oder auf der Haut mit bestimmten Gruppen des Eiweißmoleküls (vielleicht auch mit Eisenkomplexionen des Hämoglobins) primär chemisch verbindet, worauf erst eine kräftige biologische Reaktion eintritt. Die weitere Salicylsäurewirkung dürfte nun, wie bereits erwähnt, ganz ähnlich vor sich gehen, wie ich es in Anlehnung an die Unnasche Meinung im Falle des Cignolins geschildert habe. Es scheint im großen und ganzen eine fermentartige Sauerstoffwirkung zu sein, welche darin wurzelt, daß der in den Gewebsflüssigkeiten vorhandene gelöste Sauerstoff aktiviert und zu kräftiger Oxydation befähigt wird, während die vom Sauerstoff befreite Gewebsflüssigkeit aufs neue Luftsauerstoff aus der Umgebung aufnimmt. Die begierige Aufnahme von Luftsauerstoff durch sauerstofffreie (gasfreie)

¹⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **49**, 2579. 1916.

wäßrige Flüssigkeiten oder Wasser selbst ist meiner Ansicht nach ein chemischer Prozeß, den man direkt mit den stärksten elektrischen oder magnetischen Anziehungen vergleichen muß. Neben dieser Oxydationswirkung tritt noch die durch naszierendes H_2O_2 bewirkte Reduktionswirkung auf. Durch meine hier gegebenen Ausführungen ist natürlich die Salicylsäurewirkung noch nicht vollkommen geklärt, aber es ist ein Wegweiser gegeben worden, nach welchen Gesichtspunkten eine weitere Erforschung durch Histologen, Chemiker und Biologen erfolgen sollte. Bisher sind meines Wissens über die chemotherapeutische Wirkung der Salicylsäure keine Hypothesen bekannt geworden.