

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΑ ΠΟΛΕΜΟΥ.— Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und physiologischen Wirkung von verschiedenen organischen Verbindungen*, 4. Mitteilung*:

Studien zur Frage der Giftwirkung von einigen chemischen Verbindungen und eine Erklärung des Wirkungsmechanismus von chemischen Kampfstoffen, von *Vlassios Vlassopoulos*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ κ. Σπυρίδωνος Λοντᾶ.

Zur Erklärung der Giftwirkung der Kampfstoffe sind verschiedene Theorien aufgestellt, besonders die von Meyer, nach welcher bestimmte Atome und Atomgruppen leicht auf die Bestandteile des Organismus reagieren und von Nekrassow, der die Theorie der Toxophoren und Auxotoxen von Ehrlich für die Giftwirkung auf Kampfstoffe angewandt hat, in Analogie mit der Witt'schen Farbentheorie¹. Um den Mechanismus der Wirkung der chemischen Kampfstoffe auf den Organismus zu erklären, wenden wir die Elektronentheorie der Valenz an².

Die schädliche Wirkung der Kampfstoffe wird durch den Elektrochemismus des Kampfstoffmoleküls bestimmt, diese hängt ab: von dem Bau des Kampfstoffmoleküls, von der Zahl und Natur des im Molekül angeführten Schlüsselatoms (Atom oder Atomgruppen) von der Stelle, die dasselbe im Kampfstoffmolekül einnimmt und ob andere Nachbarschlüsselatome, gleichnamig oder ungleichnamig, vorhanden sind. Schliesslich auch von der Wertigkeit des Zentralatoms (Arsen, Antimon, Schwefel, Stickstoff, Sauerstoff usw.).

Damit die schädliche Wirkung der Kampfstoffe günstig ausfällt, muss man ausser dem Elektrochemismus des Kampfstoffmoleküls noch andere Faktoren wie z. B. dessen physikalische Konstanten wie Wasser-, Fett-, Lipoidlöslichkeit und Reaktion der Umgebung heranziehen (P_H).

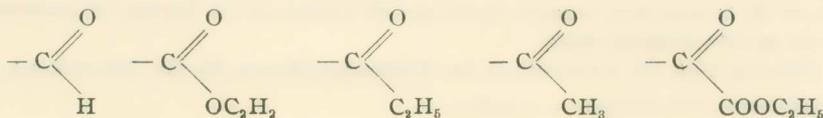
Die in einem Molekül durch ein Schlüsselatom gestörte Symmetrie (Deformation der Elektronenbahnen) hat die für uns wichtigste Folge, nämlich das Molekül sendet nun elektrostatische Restfelder nach aussen, sodass dieses mit anderen solchen Molekülen in Verbindung tritt. Diese

* ΒΛΑΣΣΙΟΥ ΒΛΑΣΣΟΠΟΥΛΟΥ.—Περὶ τῆς σχέσεως μεταξύ τῆς ἐν τῷ χώρῳ διατάξεως τῶν ἀτόμων καὶ ὁμάδων τοῦ μορίου ὀργανικῶν τινῶν οὐσιῶν καὶ τῆς φυσιολογικῆς αὐτῶν ἐνεργείας.—Ἀνακοίνωσις Δ': Ἐρευναι ἐπὶ τῆς δηλητηριώδους ἐνεργείας μερικῶν χημικῶν ἐνώσεων καὶ μία ἐξήγησις τοῦ μηχανισμοῦ τῆς δράσεως τῶν χημικῶν πολεμικῶν οὐσιῶν.

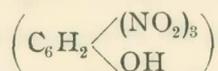
** Näheres über die Anwendung der Elektronentheorie für die Giftwirkung, siehe vorhergehende Mitteilungen 1, 2 und 3.

elektrostatischen Restfelder sind verschiedener Natur und Intensität und sind nicht nur vom Schlüsselatom abhängig, sondern auch von den elektrochemischen Eigenschaften des Bausteines, von dem sie ausgestrahlt werden, sowie auch von den elektrochemischen Eigenschaften des ganzen Moleküls und von der Wasserstoffionenkonzentration und anderen Faktoren. Ein und dasselbe Schlüsselatom verzerrt die mit einem Baustein gemeinsamen Bindungselektronen, je nach dessen chemischem Bau, verschiedenartig, z. B. bei verschiedenen Isomeren, wo die Anordnung der Atome im Molekül verschieden ist, ist es auch die Verzerrung (Deformation). Die Restvalenzen sind nicht nur von dieser Deformation abhängig, sondern auch von dem Elektrochemismus des ganzen Moleküls, da diese erst im Innern des Moleküls ins Gleichgewicht gekommen sein müssen, ehe sie nach aussen gestreut werden.

Das Auftreten der Restvalenzen ist die Folge vom Vorhandensein eines elektrischen Moments im Substratmolekül, was wiederum die Folge vom Vorhandensein elektronegativer, sowie elektropositiver Atome und Atomgruppen ist. Elektronegative Atome und Atomgruppen sind Cl-, Br-, O-, OH-, CO-, -NO₂, -CN, SO₂ die, wie wir sahen, die fehlenden Elektronen an ihre Seite ziehen, da sie das Bestreben haben, eine selbständige edelgasähnliche Elektronenhülle zu bilden. Elektropositive, sind -Na, -Li, -H, -NH₂, CH₃ usw., die dagegen bestrebt sind, die überschüssigen Elektronen abzugeben. Das Vorhandensein solcher elektrostatischen Restfelder (innermolekulare Gegensätze) kann man am hohen Siedepunkt und der hohen Dielektrizitätskonstante feststellen. Die Bildung der innermolekularen Gegensätze der Atombindung hat also dieselbe Ursache wie die echte Ionenbindung, denn in beiden Fällen haben die Atome und Gruppen das Bestreben, eine selbständige edelgasähnliche Elektronenhülle zu bilden; bei der Ionenbindung wird der Elektronenaustausch vollständig sein, während er bei der Atombindung mit innermolekularen Gegensätzen nur teilweise stattfindet, weshalb die Verbindung nur eine Vorstufe zur Ionenbindung darstellt. Alle ungesättigten Atomgruppen sind elektronegativ, denn wie Heinrich zeigen konnte, ist gerade die ungesättigte Natur die Ursache für die Elektronegativität. So z. B. -CN, ferner CH=CH und C=C<, die Carboxylgruppe



Die Gruppe wird negativer, je mehr sie ungesättigt ist, nämlich je mehr Bindungen zwischen Atomen vorhanden sind. Der Grund hierfür ist darin zu suchen, dass die Elektronenbahnen dieser ungesättigten Verbindungen höherquantig sind (d.h. sie haben grösseren Bahnradius) und das Bestreben haben, die fehlenden Elektronen an sich zu ziehen, um selbständig stabile Gebilde zu bilden. Bei der Carboxylgruppe kann man das deutlich ersehen, da sie stark elektronegativer Natur ist. Der saure Charakter verschiedener Verbindungen nimmt mit dem Eintritt negativer Gruppen zu, so ist z. B. Methylalkohol (CH_3OH) nur sehr wenig dissoziiert, Phenol ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$) stärker, und Pikrinsäure



gehört zu den stärksten Säuren, denn bei Eintritt negativer Gruppen, d.h. bei zunehmender Dichte der Elektronen im Anion wird die Neigung zur Ionenbildung vergrößert.

Durch die Restvalenzen des Kampfstoffmoleküls wird dieses mit anderen Bestandteilen des Organismus verankert und dann haben dessen reaktionsfähige Schlüsselatome die Gelegenheit, mit dem Organismus in Reaktion zu treten.

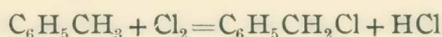
Zahlreiche chemische Stoffe sind als Kampfstoffe sehr geeignet, da sie leicht Säuren freimachen. Die Säuren neutralisieren die alkalischen Bestandteile der Zellen, sie fällen deren Eiweiss und entziehen ihnen Wasser.

EXPERIMENTELLER TEIL⁴

Darstellung von: I. Benzylchlorid. II. Xylylbromid.

Darstellung von Benzylchlorid.

Durch Chlorierung von Toluol.



In einen Rundkolben von 250 ccm. Inhalt, werden 100 gr. Toluol und 5 gr. Phosphopentachlorid hineingetan und das ganze gewogen. Der Kolben wird dann mit einem Rückflusskühler verbunden, bis zum Sieden erwärmt und durch das oben genannte Gemisch ein lebhafter, trockener Chlorstrom eingeleitet. Die Chloreinleitung wird so lange fortgesetzt, bis das Gemisch des Kolbeninhalts sich auf etwa 35 gr. vermehrt hat.

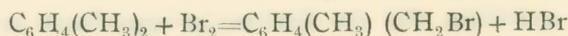
Das Reaktionsprodukt wird dann getrocknet und der fraktionierten

Destillation unterworfen, wobei die zwischen 160° und 190° übergehende Fraktion gesammelt wird.

Das Benzylchlorid wird durch eine nochmalige Destillation gereinigt.

Darstellung von p-Xylylbromid.

Durch Bromierung von Xylol.

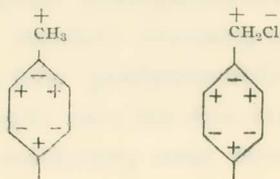


In ein zylindrisches Glasrohr, das mit einem dreifach durchbohrten Gummistopfen verschlossen ist, werden 100 gr. Xylol hineingetan und das ganze in ein mit Wasser gefülltes Becherglas eingetaucht. Von den drei Durchbohrungen des Gummistopfens trägt die eine, ein in das Xylol hineinragendes Thermometer, die zweite einen Tropftrichter und die dritte ein seitlich angesetztes Rohr, das mit einem Rückflusskühler verbunden ist.

Das Xylol wird nun langsam auf 50°-60° erwärmt und unter ständiger Belichtung mit einer 750 Watt-Lampe, Brom aus dem Tropftrichter langsam zugegeben. Es entweicht Bromwasserstoff. Der ganze Prozess dauert 3-4 Stunden, wobei die Temperatur des Xylols auf 50°-60° gehalten wird.

Das Reaktionsgemisch wird dann aus einem Fraktionierkolben vorsichtig über freier Flamme destilliert, wobei die bei 215°-218° übergehende Fraktion aufgefangen wird. Ausbeute 108 gr. Xylylbromid, 60% der Theorie.

Wir prüfen die schädliche Wirkung der obengenannten Substanzen auf Mäuse und finden, dass das Benzylchlorid und Xylylbromid^{2,5} alle Schleimhäute, besonders aber die Augen, gereizt haben. Benzol ist symmetrisch gebaut und besitzt daher kein Dipolmoment. Jetzt führen wir ein Schlüsselatom (CH₃) in das Benzolmolekül ein. Hier schiebt die Methylgruppe, da sie positiv geladen ist, die benachbarten Valenzelektronen weg, wobei das Kohlenstoffatom der Methylgruppe positiv wird. Das nun labiler gewordene Kohlenstoffatom der Methylgruppe kann den Rest seiner Elektronen nicht festhalten und der Kohlenstoff des Benzols die mit Kohlenstoff CH₃ Gruppe verbindenden Elektronen an sich ziehen und wird so negativ. So pflanzt sich der abwechselnde (induktive) Effekt durch die Kette fort, der mit der Entfernung vom Substituenten abnimmt.



Wenn wir aber in das Tololmolekül ein Chloratom einführen, so wird seine Symmetrie weiter gestört. Das Chlor strebt nach einer selbständigen Edelgasschale und zieht die gemeinsamen Bindungselektronen des Kohlenstoffatoms der CH_2 -Gruppe an seine Seite (Deformation der Elektronenbahnen) und es geht leichter bei der Reaktion mit dem Organismus in den Ionenstand (negativ-Ion) über. Das Chloratom hat in der Aussenschale sieben Elektronen; es hat das Bestreben, in eine stabile Schale überzugehen nimmt ein Elektron auf und ist somit stabil geworden.

Das Kohlenstoffatom der CH_2 -Gruppe ist positiv geworden. Das 1-Kohlenstoffatom des Benzols dagegen negativ und so pflanzt sich der induktive-Effekt durch die Kette fort. Ausserdem übt das Schlüsselatom (Chloratom) auf das ganze Molekül noch einen direkten Effekt aus.

AKUTE VERGIFTUNG

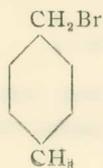
| Mäuse mg/l | Dauer d. Einwirkung | Wirkung | Sektion |
|---------------|------------------------|---|------------------|
| 0,4 | 6 Std. | Starker Reiz aller Schleimhäute, besonders der der Augen. | |
| 1,0 | 6 » | Starker Reiz, Tod nach 3 Tagen. | |
| 2,5 | | | Lungenentzündung |
| 4,0 | 6 $\frac{1}{2}$ » | Reiz, sofortige Lähmungserscheinungen. | |
| 7,0 | 10 » | Tod nach 12 Stunden. | |
| 10,0 | 6 » | Völlige Lähmung der Extremitäten, nach 6 Std. Tod. | Lungenödem |

Die tödliche Wirkung beträgt bei subkutanen Injektionen 0,004 pro Kilo weisse Mäuse, während die Giftigkeit von Chlorbenzol 0,2 gr. pro Kilo weisse Mäuse beträgt.

Aus der Formel ersieht man, dass die Giftigkeit beträchtlich zunimmt, wenn zwischen Chloratom und Benzolkern eine CH_2 -Gruppe eingeschaltet ist.

Den Grund muss man darin suchen, dass das Chloratom bei Benzylchlorid viel beweglicher ist und keinen Einfluss von benachbarten Atomen und des Benzolkerns leidet und dadurch leichter in den Ionenzustand übergeht, während bei Chlorbenzol das Chloratom fester bei dem Benzolkern sitzt.

II. Xylylbromid:



AKUTE VERGIFTUNG

| Mäuse mg/l | Dauer d. Einwirkung | Wirkung | Sektion |
|---------------|---------------------------------|--|------------|
| 0,4 | 5 Std. | Sehr starker Reiz aller Schleimhäute, besonders der der Augen. | Lungenödem |
| 1,0 | 5 » | Sehr starker Reiz. Tod nach 30 Std. | |
| 3,0 | | Sehr starker Reiz, Tod nach 20 Std. | |
| 5,0 | 2 » | Sofort Reiz, starke zentrale Erscheinungen. | |
| 6,0 | 4 » | Sofort Reiz, starke zentrale Erscheinungen Tod | |
| 10,0 | 3 ¹ / ₂ » | Zentralwirkung nach 3 ¹ / ₂ Std. Tod. | |

Wenn wir in das Xylolmolekül ein Bromatom einführen, so wird seine Symmetrie weiter gestört. Das Brom strebt nach einer selbständigen Edelgasschale und zieht die gemeinsamen Bindungselektronen des Kohlenstoffatoms der CH₂-Gruppe an seine Seite (Deformation der Elektronenbahnen) und es geht leichter bei der Reaction mit dem Organismus in den Ionenzustand (negativ-Ion) über. Das Bromatom hat in der Aussenschale 7 Elektronen; es hat das Bestreben, in eine stabile Schale überzugehen und nimmt ein Elektron auf, ist somit stabil geworden.

Das Kohlenstoffatom der CH₂-Gruppe ist positiv geworden.

Das 1-Kohlenstoffatom des Benzols dagegen wird negativ und so pflanzt sich der induktive Effekt durch die Kette fort. Ausserdem übt das Schlüsselatom (Bromatom) auf das ganze Molekül noch einen direkten Effekt aus.

Zusammenfassung:

Um den Wirkungsmechanismus der chemischen Kampfstoffe zu erklären, haben wir mittels der Elektronentheorie der Valenz den Elektrochemismus des Kampfstoffmoleküls berücksichtigt.

So kamen wir zu gewissen Gesetzmässigkeiten, dass eine bestimmte Giftwirkung dem Molekül verliehen wird, wenn das eingeführte Schlüsselatom eine bestimmte Stelle im Molekül einnimmt und sich fern dem Einfluss benachbarter, gleichnamiger Schlüsselatome befindet. Dazu haben wir Benzylchlorid und Xylylbromid untersucht, und fanden, dass die Giftwirkung dieser Verbindungen viel stärker ist, als die des direkt halogenierten Benzolkernes.

ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ

Πρὸς ἐξήγησιν τοῦ μηχανισμοῦ τῆς ἐνεργείας τῶν χημικῶν πολεμικῶν οὐσιῶν, ἐλάβομεν ὑπ' ὄψιν τὸν ἠλεκτροχημισμόν τοῦ μορίου τῶν οὐσιῶν τούτων τῇ βοήθειᾳ τῆς ἠλεκτρονικῆς θεωρίας.

Οὕτω ἐφθάσαμεν εἰς τὸ συμπέρασμα ὅτι διὰ τῆς εἰσαγωγῆς ὠρισμένων «Κλειδατόμων» ἐν τῷ μορίῳ, εἰς ὠρισμένην αὐτοῦ θέσιν ἐν τῷ χώρῳ, προσδίδεται εἰς τὸ μόριον τοῦτο μία ὠρισμένη δηλητηριώδης ἐνέργεια, ὅταν μάλιστα τὸ εἰσαγόμενον «Κλειδατόμον» εὑρίσκειται μακρὰν τῆς σφαίρας ἐπιροῆς ἄλλων γειτονικῶν «Κλειδατόμων».

Ἐξητάσθησαν τὸ Βενζυλοχλωρίδιον καὶ Ξυλοβρωμίδιον ἅτινα εὑρέθη ὅτι ὑπερβάλλουσι πολὺ εἰς δηλητηριώδη ἐνέργειαν ἐκεῖνα εἰς τὰ ὅποια τὰ ἀλογόνα ἔχουν εἰσαχθῆ ἀπ' εὐθείας εἰς τὸν δακτύλιον καὶ ὅχι εἰς τὴν ἀλειφατικὴν ἄλυσον ὅπως εἰς τὰ πρῶτα συμβαίνει.

L I T E R A T U R

1. SARTORI MARIO, Die Chemie der Kampfstoffe, 1935.
2. VLASSOPOULOS VL., Mitteilungen 1. 2. und 3. Sitzungen der Akademie zu Athen, Januar 1935, März 1935 und April 1935.
3. VLASSOPOULOS VL., Über die sterische Hinderung bei Reaktionen von Aminosäuren und Polypeptiden, 1931.
- » » Neue Wege zur Erklärung des Wirkungsmechanismus der Fermente, 1932.
4. SARTORI MARIO, Die Chemie der Kampfstoffe, 1935.
STOLZENBERG HUGO, Darstellungsvorschriften für Ultragifte, 1930.
5. FLURY-ZERNIK, Schädliche Gase, 1931.
OPPENHEIMER-PINCUSSEN, *Tabulae Periodicae*, 3, 1933.
OSWALD A., Chemische Konstitution und Pharmakologische Wirkung, 1924.
FRANKEL S., Die Arzneimittel-Synthese, 1927.
BREZINA E., Die gewerblichen Vergiftungen und ihre Bekämpfung, 1932.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΑ ΠΟΛΕΜΟΥ.— Neue Richtlinien über die Herstellung von neuen Kampfstoffen*, 5. Mitteilung, von *Vlassios Vlassopoulos***.

Ἀνεκοινώθη ὑπὸ κ. Σπ. Δουτᾶ.

Das Forschen zur Herstellung neuer Kampfstoffe ist sowohl vom wissenschaftlichen, wie auch vom militärischen Standpunkt von grossem Interesse, wird jedoch erschwert durch die ängstliche Geheimhaltung aller Staaten.

Um neue Kampfstoffe herzustellen, können wir durch die Einführung von Schlüsselatomen bestimmter Natur, an bestimmter Stelle eines chemischen Moleküls von bestimmtem Bau, beliebig den Electrochemismus des Moleküls beeinflussen und dadurch eine bestimmte schädliche Wirkung hervorrufen.

* ΒΛΑΣΣΙΟΥ ΒΛΑΣΣΟΠΟΥΛΟΥ.—Νέαι κατευθυντήριοι γραμμαὶ πρὸς παρασκευὴν νέων χημικῶν πολεμικῶν οὐσιῶν.

** In folgender Arbeit wollen wir uns weiter mit der Herstellung von neuen Kampfstoffen, sowie mit der Herstellung deren Entgiftungsmitteln beschäftigen.