

ματίου και τοῦ Ποντίου. Διὰ τὸν ἐπακριβῆ καθορισμὸν τῶν νεογενῶν τούτων στρωμάτων ἐχρησίμευσαν τὰ κάτωθι καθοδηγητικὰ ἀπολιθώματα, διὰ τὸ Σαρμάτιον τὰ *Cardium lectacis* καὶ *Melanopsis bonellii*, διὰ τὸ Πόντιον ἀπολελυμένοι ὀδόντες τοῦ *Hipparion gracile* ὡς καὶ ἄλλα χαρακτηριστικὰ Θηλαστικὰ τῆς βαθμίδος ταύτης τὰ ὅποια εἰς σχετικὴν ἀφθονίαν παρουσιάζονται, τέλος δὲ διὰ τὸ Πλειόκαινον οἱ πυρῆνες τοῦ γαστερόποδος *Valvata*.

Ὅσον ἀφορᾷ τὸν ἐπακριβῆ καθορισμὸν τῆς ἡλικίας τῶν διλουβιακῶν στρωμάτων τοῦτο δὲν εἶναι κατορθωτὸν καθόσον ταῦτα δὲν εἶναι θαλασσίας ἀλλὰ χερσαίας φάσεως.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.— Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und physiologischen Wirkung von verschiedenen organischen Verbindungen*, 3. Mitteilung¹: Chemische Konstitution und physiologische Wirkung auf Ratten von Monobrombenzol, Monobromtoluol und Dibromtoluol, † von *Vlassios Vlassopoulos*.
Ἐνεκοινώθη ὑπὸ κ. Σπ. Δοντᾶ.

Um den Mechanismus der physiologischen Wirkung der verschiedenen organischen Verbindungen zu erklären, haben wir mittels der Elektronentheorie der Valenz, die besondere Anordnung im Raum des Moleküls einer Verbindung von Schlüsselatomen, berücksichtigt (Vgl. 1). Durch Berücksichtigung also, nicht nur des Elektrochemismus der einzelnen Atome oder Gruppen einer Verbindung; sondern auch des ganzen Moleküls dieser Verbindung, kann man Schlüsse über die physiologische Wirkung dieses Moleküls ziehen.

Wir prüften vergleichend die Wirkung von folgenden Substanzen auf Ratten: Monobrombenzol², Monobromtoluol (-o und -p)² und 2,3 Dibromtoluol² (2,3-Dibrom-1-Methyl-Benzol) und fanden, dass bei den Bromderivaten des Benzols und Toluols die Wirksamkeit verschieden stark ausgeprägt ist, je nach der räumlichen Anordnung der Bromatome in ihren Molekülen. Brombenzol übertrifft an Wirksamkeit das Bromtoluol, und das Bromtoluol ist wirksamer als das Dibromtoluol. Das Bromtoluol wie-

* ΒΛΑΣΣΙΟΥ ΒΛΑΣΣΟΠΟΥΛΟΥ.— Περὶ τῆς σχέσεως μεταξὺ τῆς ἐν τῷ χώρῳ διατάξεως τῶν ἀτόμων καὶ ὁμάδων τοῦ μορίου ὀργανικῶν τινῶν εὐσιῶν καὶ τῆς φυσιολογικῆς αὐτῶν ἐνεργείας.— Ἐνεκοίνωσις Γ: Ἐρευνᾶ περὶ τῆς σχέσεως μεταξὺ τῆς ἐν τῷ χώρῳ διατάξεως τῶν ὁμάδων ἐν τῷ μορίῳ τοῦ βρωμοβενζολίου, τῆς βρωμοτολουόλης καὶ τῆς διβρωμοτολουόλης, ὡς καὶ τῆς φυσιολογικῆς αὐτῶν ἐνεργείας ἐπὶ μυῶν.

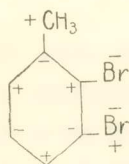
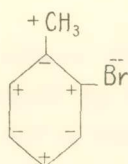
** Nur durch die gütige Unterstützung, die mir die Akademie zu Athen gewährte, ist es mir möglich gewesen, diese Arbeit zur Durchführung gelangen zu lassen, wofür ich der Akademie an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen möchte.

derum wirkt besser als das Brommesitylen. Benzol besitzt kein Dipolmoment, da alle seine Atome symmetrisch im Raum angeordnet sind, sodass der Schwerpunkt der positiven und negativen Ladungen zusammen fällt. Wenn wir jetzt aber das Bromatom in das Benzol einführen, so wird seine Symmetrie gestört und es entsteht ein Dipolmoment⁴. Das Brom strebt nach einer selbständigen Schale und zieht die gemeinsamen Bindungselektronen des 1. Kohlenstoffatoms des Benzols an seine Seite, (Deformation der Elektronenbahnen) und geht leichter bei der Reaktion mit Organismus in den Ionenzustand (Negativ-Ion) über.



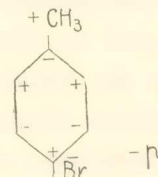
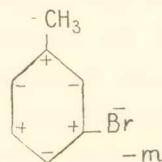
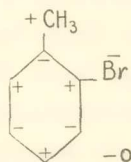
Der 1-Kohlenstoff des Brombenzols ist positiv geworden, der 2-Kohlenstoff dagegen negativ und so pflanzt sich der induktive Effekt durch die Kette fort. Ausserdem übt das Schlüsselatom (Bromatom) auf das Brombenzol noch einen direkten Effekt aus. Dadurch fanden wir das unsymmetrisch gebaute Brombenzol, welches das symmetrische Benzol in einer bestimmten physiologischen Wirkung übertrifft. Sind aber andere Schlüssel-

atome in unmittelbarer Nähe des Bromatoms, dann wird eine bestimmte physiologische Wirkung herabgesetzt (wie beim Bromtoluol). Bei Bromtoluol, ist die Wirkung kleiner als beim Brombenzol.



Desgleichen bei Dibromtoluol die Wirkung kleiner als beim Bromtoluol, da die Bromatome beim 2-3 Dibromtoluol teilweise durch den direkten Effekt ausgeglichen sind.

Innerhalb der Isomeren des Bromtoluols³ ist ein Unterschied in der Wirkungsintensität, nach der Theorie gefunden worden,



indem p-Bromtoluol stärker wirkt als o-Bromtoluol, je näher die zwei Schlüsselatome (Br und CH₃-Gruppe) sind, desto kleiner muss die Wirkungsintensität sein.

EXPERIMENTELLER TEIL⁵

Brombenzol.— In einen Kolben von etwa 250 ccm. Inhalt, werden 50 gr. Benzol und 7 gr. grobe Eisenspäne als Bromüberträger gebracht. Diese

Mischung wurde gut abgezählt und mit 40 ccm. = 120 gr. Brom versetzt. Nach einiger Zeit tritt von selbst eine äusserst lebhaftere Reaktion ein, wobei Ströme von HBr sich entwickelten. Während der Reaktion wurde der Kolben durch Tauchen in Eiswasser gut gekühlt, damit diese nicht zu stark wird.

Nach Beendigung der Hauptreaktion wurde der Kolben getrocknet und das Ganze über einer kleinen Flamme so lange erhitzt, bis über der dunkel gefärbten Flüssigkeit keine Br-Dämpfe mehr sichtbar waren. Dann wurde das Reaktionsprodukt mehrere Male mit H₂O gewaschen und mit Wasserdampf destilliert. Die Wasserdampfdestillation wurde unterbrochen sobald sich im Kühler Kristalle von Dibrombenzol abgeschieden haben. Nach der Trennung des flüssigen Monobrombenzols vom Wasser, wurde es getrocknet und destilliert, wobei der von 140-170 übergehende Anteil aufgefangen wurde. Dieser wurde nochmals destilliert und der von 150-160° übergehende Anteil besonders aufgefangen. Siedepunkt des reinen Brombenzols Kp. 155°.

o-Bromtoluol⁶.—In einem Kolben von etwa 250 ccm. Inhalt wurden 60 gr. Toluol mit Jod im direkten Sonnenlicht- und mit 140 gr. Brom versetzt. Zur Trennung ist das Gemisch von der *o*-Verbindung und *p*-Verbindung tief abgekühlt, wobei die *p*-Verbindung auskristallisiert ist. Der flüssig gebliebene Teil ist in Petroläther mit Natrium behandelt, welches die *o*-Verbindung nicht angreift, während es die *p*-Verbindung in *p.p* Dimethyldiphenyl und andere Verbindungen übergeführt hat.

o-Bromtoluol Kp. (760) 181° *p*-Bromtoluol Kp. 185°,2

2,3-Dibromtoluol*.—Durch den Eintritt eines Bromatoms in den Benzolkern wird die Wirksamkeit des letzteren verstärkt. Doch betrifft dies vor allem die örtliche Reiz- und Protoplasmawirkung, bzw. die daraus sich ergebende allgemeine Giftschädigung auf das Nervensystem, welches weniger beeinflusst wird, als bei dem Chlorderivaten des Benzols (Vgl. VI. 2. Mittlg.¹

Von den vier untersuchten Substanzen hat das Brombenzol die grösste Wirkung auf Blutungen und Degenerationen der verschiedenen Organe, dann kommt das Parabromtoluol und darauf folgt das Orthobromtoluol und schliesslich das *2,3*-Dibromtoluol.

* Es wurde gekauft.

TABELLE I.

Substanz	Gewicht von Ratten	Angewandte Substanz in Gr. durch Einspritzung unter die Haut	Bemerkungen
Brombenzol	a. 33 g.	0,65 g.	Nach kurzer Zeit starkes Zittern und unfreiwillige Zuckungen. Das Tier geht nach 4 Std. zugrunde. Die Sektion ergab sehr starke Blutungen in Leber, Herz und Lungen.
	b. 45 g.	0,8 g.	Wie bei a.
	c. 140 g.	0,5 g.	Ohne akute Erscheinungen. Zittern und unfreiwillige Zuckungen. Das Tier geht nach 2 $\frac{1}{2}$ Tagen zugrunde. Die Sektion ergab starke Blutungen in Herz, Lungen, Leber; sowie Degenerationen des Herzens, der Leber und Nieren.
Parabromtoluol	a. 34 g.	0,7 g.	Auftreten von starken Krampferscheinungen. Das Tier geht nach 6 Stunden zugrunde. Die Sektion ergab starke Blutungen in Lungen, Herz und Leber.
	b. 45 g.	0,8 g.	Wie bei a.
	c. 138 g.	0,45 g.	Ohne akute Erscheinungen. Das Tier geht nach 4 $\frac{1}{2}$ Tagen zugrunde. Die Sektion ergab Blutungen in Lungen, Herz, Leber; sowie Degenerationen des Herzens, der Leber und der Nieren.
Orthobromtoluol	a. 37 g.	0,7 g.	Nach kurzer Zeit starkes Zittern und unfreiwillige Zuckungen. Das Tier geht nach 8 Stunden zugrunde. Die Sektion ergab Blutungen in Leber, Herz und Lungen und die Giftwirkung ist nicht so gross, wie bei p-Bromtoluol.
	b. 40 g.	0,75 g.	Wie bei a.
	c. 142 g.	0,43 g.	Keine akute Erscheinungen. Das Tier geht nach 5 Tagen zugrunde. Die Sektion ergab Blutungen in Lungen, Herz, Leber; sowie Degenerationen des Herzens, der Leber und der Nieren.
2-3 Dibromtoluol	a. 38 g.	0,7 g.	Die Erscheinungen sind wie bei Monobromtoluol, aber etwas schwächer.
	b. 37 g.	0,8 g.	Die allgemeine Giftwirkung von Bromderivaten d. Benzols und Homologe sind etwas schwächer als die entsprechende Chlorderivate.
	c. 145 g.	0,54 g.	Die paralytische Wirkung des Brombenzols auf das Gehirn ist jedoch stärker als Chlorbenzol.

Es ist festgestellt, dass das Gift der Bromderivate von Benzol und Toluol nicht so grosse Abweichungen bei der Wirkung der entsprechenden Chlorderivate zeigt. Die paralytische Wirkung jedoch des Brombenzols auf das Gehirn ist etwas stärker als bei Chlorbenzol. Die Halogentoluole sind giftiger als Toluol.

ZUSAMMENFASSUNG

Um den Mechanismus der physiologischen Wirkung des Brombenzols, Bromtoluols (o- und p-) und Dibromtoluols zu erklären, haben wir mittels der Elektronentheorie der Valenz, die besondere Anordnung im Raum des Moleküls einer Verbindung von «Schlüsselatomen» berücksichtigt und kamen so zu folgenden gewissen Gesetzmässigkeiten, dass eine bestimmte physiologische Wirkung eines «Schlüsselatoms» — hier des Broms wenn daneben andere «Schlüsselatome» — hier CH_3 — Gruppe — vorhanden sind, herabgesetzt wird. Und so kann man auch einen bestimmten physiologischen Reaktionsverlauf einer Verbindung von bestimmter Konstitution voraussagen.

Dem Direktor des physiologischen Instituts der Universität Athen, Herrn Prof. Dr. Sp. Dontas, möchte ich auch an dieser Stelle nochmals meinen herzlichsten Dank für sein Entgegenkommen, sowie für die freundliche Unterstützung, die er meiner Arbeit hat angedeihen lassen, aussprechen.

ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ

Ἐκ τῶν πειραμάτων ἡμῶν εὐρέθη ὅτι ἡ φυσιολογικὴ ἐνέργεια τοῦ βρωμιοβενζολίου εἶναι ἐντονωτέρα τῆς ἐνεργείας τῆς βρωμιτολουόλης, ἐπίσης δὲ ἡ βρωμιτολουόλη εἶναι δραστικωτέρα τῆς διβρωμιτολουόλης. Πρὸς ἐξήγησιν τοῦ μηχανισμοῦ τῆς διαφοροῦ φυσιολογικῆς ἐνεργείας τῶν ὡς ἄνω ἐνώσεων, ἐλάβομεν ὑπ' ὄψιν, τῇ βοήθειᾳ τῆς ἠλεκτρονικῆς θεωρίας τῆς ἀτομικότητος, τὴν ἰδιαιτέραν διάταξιν τῶν «Κλειδατόμων» τοῦ μορίου αὐτῶν ἐν τῷ χώρῳ καὶ κατελήξαμεν εἰς τὰ ἀκόλουθα πορίσματα: Ὅτι ὠρισμένη φυσιολογικὴ ἐνέργεια ἐνὸς «Κλειδατόμου» (εἰς τὴν περίπτωσιν ταύτην τοῦ Βρωμίου) ἐλαττοῦται, ἐὰν πλησίον αὐτοῦ ὑπάρχωσιν ἄλλα «Κλειδάτομα» (εἰς τὴν περίπτωσιν ταύτην τῆς μεθυλικῆς ὁμάδος CH_3). Ἐπίσης οὕτω δύναται τις νὰ προείπη τὴν διαδρομὴν μιᾶς βιολογικῆς ἐνεργείας πάσης ἐνώσεως, ἥτις ἔχει ὠρισμένην χημικὴν διάταξιν τῶν ἀτόμων ἐν τῷ μορίῳ τῆς.

LITERATUR

1. VL. VLASSOPOULOS, I. Mitteilung: Chemische Konstitution und physiologische Wirkung auf weisse Mäuse von Benzol, Toluol, Xylol und Mesitylen.
» 2. Mitteilung: Theorie zur Erklärung des Wesens der sterischen Hinderung bei biologischen Reaktionen von verschiedenen Verbindungen, die eine bestimmte chemische Konstitution haben.
2. FLURY - ZERNIK, Die schädlichen Gase, 1931, S. 337.
SIGM. FRÄNKEL, Die Arzneimittelsynthese, 1927, S. 51.
ADOLF OSWALD, Chem. Konstitution und pharmakologische Wirkung, 1924, S. 223.
T. SOLLMANN, Observations on paradichlorbenzene and paradibrombenzene, *Journal of Pharm. and experiment. Therapeut.*, 14, Nr. 3, 1919.

3. H. HILDEBRANDT, Über das Verhalten halogensubstituierter Toluole und der Amidobenzoesäuren im Organismus, *Hofmeisters Beiträge*, **3**, 365, 1903.
Monobrombenzol. (u. 10^{18}) = 1,52.
4. E. BERGMANN Γ. L. ENGEL U. ST. SANTOR, *Z. Physikal. Ch. (B)*, **10**, 106, 1930, ebenda **10**, 397, 1930.
 L. M. DAS U. C. C. ROY, *Indian J. Phys.*, **5**, 441, 1930.
 L. M. HEIL, *Physik. Rev.*, **39**, 666, 1932.
 K. HOJENDAHL, Studies of Dipole-moment, Kopenhagen 1928 u. *Phys. Z.*, **30**, 391, 1929.
 H. MÜLLER U. H. SACK, *Physikal. Z.*, **30**, 815, 1930.
 L. TIGANIK, *Z. Physikal. Ch. (B)*, **13**, 425, 1931.
 J. W. WILLIAMS, *J. Am. Chem. Soc.*, **50**, 2350, 1928. Siehe auch Zusammenfassung dieser Arbeiten in: *Physikal. Z.*, **29**, 174 u. 683, 1928.
 A. C. HAMPSON, *Trans. Farad. Soc.*, **30**, 1934.
 A. NUKADA, *Nia. Chem.*, **5**, 41, 1932.
Bromtoluol. (o-Bromtoluol u. 10^{18} = 1,44, m = 1,75, p = 1,94).
 o-Bromtoluol: L. TIGANIK, *Z. physikal. Ch. (B)*, **13**, 425, 1931.
 m-Bromtoluol: » » » » » »
 p-Bromtoluol: » » » » » »
 p-Bromtoluol: C. C. HAMPSON, u. R. H. FARMER U. L. E. SUTTON, *Pr. Roy. Soc.* **143**, 147, 1933.
5. GATTERMANN, Die Praxis des organischen Chemikers, 1921, S. 253.
 6. BEILSTEINS, Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl., **5**, S. 304, 1922.

ΑΝΟΡΓΑΝΟΣ ΧΗΜΕΙΑ.— Σπουδὴ ἐπὶ τῆς διαλυτότητος τοῦ ὑποχλωριούχου χαλκοῦ ὑπὸ ἀμμωνιακῶν διαλυμάτων*, ὑπὸ Κ. Θ. Καββασιάδου.
 Ἀνεκοινώθη ὑπὸ κ. Κ. Ζέγγελη.

Εἰς τὴν βιομηχανίαν μεγάλα ποσὰ ὑποχλωριούχου χαλκοῦ καταναλίσκονται διὰ τὴν ἀπορρόφησιν τῶν ὑπολειμμάτων τοῦ μονοξειδίου τοῦ ἀνθρακος τὰ ὅποια διαφεύγουν τὴν καταλυτικὴν μετατροπὴν πρὸς διοξείδιον κατὰ τὴν παραγωγὴν καθαροῦ ὑδρογόνου ἀπὸ ὑδραέριον.

Τὰ χρησιμοποιούμενα διαλύματα τοῦ ὑποχλωριούχου χαλκοῦ διακρίνονται κυρίως εἰς ὑδροχλωρικά καὶ ἀμμωνιακά, καίτοι καὶ ἄλλα διαλύματα εὔρον ἐφαρμογὴν ὡς εἰς χλωριούχον ἀμμώνιον, ὀργανικὰ ὀξέα κ. ἄ.

Ἀμμωνιακὰ διαλύματα ἀναφέρονται πλεῖστα ἐν τῇ βιβλιογραφίᾳ ἂν καὶ φαίνεται μᾶλλον δύσκολος ἡ ἐκλογή τοῦ καταλληλοτέρου. Οὕτως ὁ W. Himus¹, οἱ Treadwell

* C. TH. KAVASSIADIS.—The solubility of cuprous chloride in ammonia of varying strengths and ammonium chloride.

¹ W. HIMUS, Fuel analysis, 1933.