

und zur Erhöhung der Ergiebigkeit mindestens für die Armen den „flüssigen“ Zucker nicht mit der Melasse verloren geben; man stellt ja auch weißes und dunkles Mehl her.

Diese Abhandlung über den Traubenzucker¹⁰⁾, die ungefähr vier Jahre nach seiner eigentlichen ersten Darstellung erschien („Seit vier Jahren zeige ich den Traubenzucker in meinen Vorlesungen“), veranlaßte großes Aufsehen, und wie es damals so ging, manches Plagiat. Wie trotzdem Proust als wahrer Entdecker anerkannt wurde, das zeigt auch ein Angebot, das Napoleon ihm machte: für 100000 Franks die Fabrikation von Zucker aus Trauben in Gang zu bringen. Proust lehnte ab; die Gründe dafür werden verschieden dargestellt, wohl ein Zeichen dafür, daß man sie recht glaubhaft nicht einmal konstruieren kann.

5. Vegetabilisches Gluten ist „die klebrige Masse, welche zurückbleibt, nachdem das Stärkemehl durch Kneten mit Wasser (aus dem Weizenmehle) entfernt worden ist“¹¹⁾. Die Fermentation dieses Glutens zu einer Art Käse war schon lange vor Proust beobachtet worden; man hatte auch schon Kohlensäure, Ammoniak, Essig dabei identifiziert. Charakteristischere Stoffe erhält man beim Auswaschen des Käses: die in Alkohol lösliche Käsesäure und das darin unlösliche weiße Pulver, das Käseoxyd. Beide werden auf ihr Verhalten zu den üblichen Reagentien und besonders bei der Destillation untersucht. Das Käseoxyd sublimiert anfangs, bei stärkerem Erhitzen zerstetzt es sich mit einem sonderbaren Geruch. Der läßt darauf schließen, daß diese Substanz einerseits zu den Fettkörpern gehört, und andererseits zu den tierischen Oxyden. „Und in der Tat, sein mehr fettiger als pulvriger Griff, seine Flüchtigkeit, seine leichte Brennbarkeit und seine weiße Flamme, das reichliche Öl, das wenige Wasser und noch weniger Ammoniak, alles das scheint den öligsten oder überwasserstofften Körpern anzugehören; während andererseits seine Löslichkeit, die Leichtigkeit mit der es sich in Oxalsäure verwandelt, es den Oxyden annähern würde. Es wird, alles in allem, ein Oxyd sein, an welchem die Natur mit Sauerstoff und Stickstoff gespart hätte“¹²⁾. Anschließend wird die Käsebildung überhaupt besprochen; das leitet über zu der Kounis der Tartaren: „das alles bringt mich, ich weiß nicht wie, auf die Potaten“. Aber eigentlich weiß er doch, wie er darauf kommt: durch seine Zweifel an der Alkoholbildung aus der Stärke. -- Wieder nimmt in dieser, die Entdeckung des Leucins beschreibenden Arbeit der „angewandte“ Teil den größten Raum ein.

Die Arbeitsweise, die beim Weizen zum Gluten führt, liefert, auf den Roggen angewendet, ein neues Produkt: Es sei Hordein genannt¹³⁾. Nach der Keimung ist sein Anteil im Roggen von 55% auf 12% gesunken; hat es sich in die nunmehr stärker angereicherte Stärke verwandelt? Die Analysen dieses Ausgangsmaterials zeigen ihm, welch vortrefflich nährendes Erfrischungsmittel das Bier doch ist.

6. Zu den ersten Veröffentlichungen Prousts gehört die über Urin¹⁴⁾. Noch von Rouelle veranlaßt, löst sie das Problem der rätselhaften „neuen Substanz“ nicht. Auch spätere Bemühungen waren nicht so erfolgreich wie die etwa von Fourcroy und Vauquelin. Wie sie, glaubt auch er nach der Reinigung des Harnes mit Schwefelsäure Kristalle von Benzoesäure erwiesen zu haben¹⁵⁾; später (1829) erkannte sie Liebig als Hippursäure. Der Harnstoff, der so ganz merkwürdigerweise keinen Harngeruch hat, zerstetzt sich glatt in Ammoniumcarbonat; so daß die Elemente C, H, O, N so in ihm vereinigt sein müssen, daß sie bei der Umwandlung dieses besonders wandlungsfähigen Körpers nur Kohlensäure und Ammoniak erzeugen können. -- Die Untersuchung zielt eigentlich auf ein hervorragend lebenswichtiges Gebiet: die Bildung der Harnsteine. Nebenbei wird aber auch Nitritfikation in den Böden erörtert. Zwei Jahre vor seinem Tode erschien noch sein Büchlein über Ursachen der Harnsteinbildung¹⁶⁾.

7. Kleinere gelegentliche Mitteilungen über vereinfachte Herstellung einiger Präparate, oder die Bildung von eigenartigem Öl beim Auflösen gewisser Eisenschmelzen in Säuren, mögen nur eben erwähnt sein. Wie die Untersuchungen über das „Preußische Blau“, so stellen auch einige andere, über Kupferacetate zum Beispiel, die Beziehung zum anorganischen Gebiete her.

Wenn man sich in den Auseinandersetzungen mit Berthollet oder der Kritik anderer Zeitgenossen über das Geschick und die geradezu dramatische Art der Darlegung freuen kann, so erkennt man besonders an den organisch-chemischen Schriften Prousts den „Blick“ und das Geschick für praktisch wichtige Aufgaben. Vielleicht hätte er den wissenschaftlichen Wert dieser Arbeiten noch zu heben vermocht, wenn er nicht soviel Energie auf diese praktische Anwendung verbraucht hätte. Aber schließlich war doch auch sie solcher Anstrengung wert. [A. 99.]

¹⁰⁾ Mémoire sur le sucre de raisin, J. 63, 257, 341 [1806].

¹¹⁾ Berzelius, Jahresbericht 1, 106 [1822].

¹²⁾ Recherches sur le principe qui assaisonne les fromages, Ann. Chim. Phys. 10, 29 [1819]. (Zitat nach S. 42 f.)

¹³⁾ Analyse de l'Orge avant et après sa germination, et conséquences économiques qui en résultant, Ann. Chim. Phys. 5, 337 [1817]. Vgl. auch: Faits sur le Maïs, J. 63, 449 [1806].

¹⁴⁾ Mémoire sur une substance nouvelle trouvée dans les urines et sur la différence qu'il y a entre les divers acides phosphoriques, J. 17, 145 [1781].

¹⁵⁾ Faits pour la connaissance des urines et des calculs, Ann. Chim. Phys. 14, 257 [1820].

¹⁶⁾ Essai sur les causes qui peuvent amener la formation du calcul, Angers 1824.

Einige neue Beobachtungen beim Studium des Bilirubins.

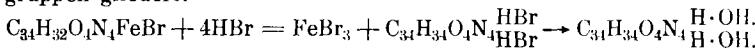
Von Prof. Dr. W. KÜSTER in Stuttgart.

(Vortrag, gehalten auf der Hauptversammlung des V. d. Ch. zu Stuttgart am 21. Mai 1921 in einer gemeinschaftlichen Sitzung der Fachgruppen für organische und für mediz. pharmaz. Chemie.)

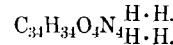
(Eingeg. 25.5. 1921.)

Das Bilirubin ist der einzige natürliche Gallenfarbstoff, der im kristallisierten Zustande gewonnen werden kann und daher als chemisches Individuum angesprochen werden darf. Sein Entstehen aus der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs ist einwandfrei festgestellt. Es fragt sich, was für Veränderungen im Organismus dabei vor sich gehen. Das können wir nur durch Ermittlung der Konstitution beider Farbstoffe erfahren; darauf zielen die chemischen Untersuchungen. Die Grundlage derselben ist die Reinheit des zu prüfenden Stoffes. Diese ist beim Bilirubin schwer zu erreichen, weil es sich nicht nur leicht verändert, durch Licht, Luft, Säuren, Alkalien, sondern weil es auch andere Stoffe, z. B. Lösungsmittel adsorbiert. Derartige Erfahrungen macht man bereits beim Isolieren des Bilirubins aus den Rindergallensteinen mit Hilfe von Chloroform, dem besten Lösungsmittel. Dabei wird der Farbstoff chlorhaltig, was auf die analytisch ermittelten Werte, namentlich für den Kohlenstoff, von Einfluß ist. So ist man bei der Aufstellung der empirischen Formel irrgangen. Sie lautete lange $C_{32}H_{36}O_6N_4$, muß aber durch $C_{33}H_{36}O_6N_4$ ersetzt werden, worauf H. Fischer zuerst hingewiesen hat.

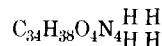
Ich habe nun gefunden, daß eine Ammoniakverbindung des Bilirubins prachtvoll kristallisiert und dieses Derivat kann auch zur direkten Gewinnung des Bilirubins aus den Rindergallensteinen benutzt werden. Man entfernt aus dem Pulver derselben alles, was durch Äther, heißes Wasser und Alkohol extrahierbar ist, macht mit Essigsäure das Bilirubin aus seinen Kalk- und Magnesiumsalzen frei, zieht wieder mit Äther und Alkohol aus und trocknet. Dann suspendiert man in reinstem Methylalkohol und leitet Ammoniakgas auf die zum Sieden erhitze Suspension, worauf der Farbstoff in Lösung geht. Diese wird abgesaugt, das Verfahren wiederholt und die vereinigten Filtrate im Wasserstoffstrom auf ein geringes Volumen gebracht. Hierbei scheidet sich bereits Bilirubin unter Entweichen von Ammoniak ab. Man bringt es durch abermaliges Aufleiten von Ammoniak in Lösung und kühlte diese stark ab, worauf Kristallisation erfolgt. Das Bilirubinammonium enthält aber Methylalkohol. Zur Entfernung desselben bringt man es in eine Ammoniakatmosphäre und entzieht das hierbei aufgenommene Ammoniak samt dem hierdurch verdrängten Methylalkohol durch Evakuieren. Andere Behandlungen würden das Bilirubinammonium verändern. Ihm kommt die Formulierung $C_{33}H_{36}O_6N_4NH_3$ zu. Löst man es in der etwa 15fachen Menge erwärmten Pyridins auf, so kristallisiert beim Erkalten orangegefärbtes Bilirubin aus. — Das Bilirubin ist nun den durch Entfernen des Eisens aus der prosthetischen Gruppe des Blutfarbstoffs entstehenden Porphyrinen am ehesten vergleichbar, besonders dem Hämatoporphyrin, das ebenfalls sechs Sauerstoffatome enthält, und aus dem Bromhämin unter der Einwirkung von Bromwasserstoff-Eisessig entsteht, welcher Vorgang sich in eine Anlagerung von zwei Molekülen Bromwasserstoff und in den nachfolgenden Ersatz zweier Bromatome durch zwei Hydroxylgruppen gliedert:



Ähnlich verläuft der Prozeß mit Eisessig-Jodwasserstoff, wobei es aber zur Anlagerung von vier Wasserstoffatomen kommt. Es entsteht das Mesoporphyrin.



Wird die Reduktion weiter getrieben, so bildet sich, wie H. Fischer fand, unter Anlagerung von vier weiteren Wasserstoffatomen Mesoporphyrinogen.

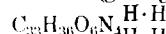


Erst dieses ist farblos, während die Porphyrine stark gefärbte Stoffe sind. Mesoporphyrin bildet sich auch durch Reduktion von Hämatoporphyrin durch Eisessig-Jodwasserstoff, aber nicht durch Natriumamalgam. Bei der Oxydation gibt Hämin und Hämatoporphyrin nur Hämatinsäure, Mesoporphyrin auch das Imin der Methyläthylmaleinsäure.

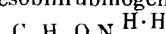
Beide Stoffe entstehen aus Pyrrolkernen. Durch die Reduktion, welche in der Seitenkette erfolgen muß, wird also ein zweiter Pyrrolkern so stabil, daß er bei der nachträglichen Oxydation erhalten bleibt. Wenn nun die Konstitution des Bilirubins der Porphyrine entspräche, müßten wir ein analoges Verhalten gegenüber den genannten Reagentien beobachten.

In der Tat gibt auch Bilirubin, wie H. Fischer fand, durch Reduktion mittels Natriumamalgam zunächst

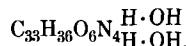
Mesobilirubin (gelb gefärbt)



dann Mesobilirubinogen (farblos)



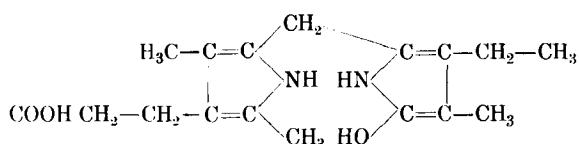
und bei der Oxydation liefert Bilirubin nur Hämatinsäure, Mesobilirubin auch das Imid der Methyläthylmaleinsäure. Im Verhalten gegen Bromwasserstoff-Eisessig und gegen Jodwasserstoff-Eisessig treten aber große Unterschiede hervor. Verliefe zunächst die Einwirkung von Bromwasserstoff-Eisessig analog wie beim Häm, so müßte ein Stoff entstehen



der durch Natriumamalgam nicht zu Mesobilirubin reduziert wird, folglich bei der Oxydation nur Hämatinsäure und nicht das Imid der Methyläthylmaleinsäure liefert.

Der Versuch entscheidet in einem anderen Sinne.

Zwar wirkt Bromwasserstoff-Eisessig zunächst einmal auf Bilirubin lösend ein unter starker Violettfärbung, es bildet sich aber kein basischer Stoff, also kein Porphyrin, denn beim Eingießen der Lösung in Wasser tritt ein Ausfall ein, während Hämatoporphyrin in Lösung bleibt. Der ausfallende Stoff wird nicht kristallisiert erhalten. Die zur Orientierung ausgeführten Analysen weisen darauf hin, daß die Konzentration an Bromwasserstoff von Bedeutung ist. Bei zu hoher Konzentration kann eine Spaltung des Bilirubinmoleküls eintreten. Die eine Versuchsreihe ergab aber Werte, die auf einen einfachen Verlauf der Reaktion hinweisen, nämlich auf Addition von drei Molekülen Bromwasserstoff und Ersatz zweier Bromatome durch Hydroxyl: $C_{33}H_{36}O_6N_4 \longrightarrow C_{33}H_{39}O_6N_4Br_3 \longrightarrow C_{33}H_{41}O_8N_4Br$. Ist also, wie bei der Bildung des Hämatoporphyrins, primär eine Addition von zwei Molekülen Bromwasserstoff, dann Ersatz von zwei Bromatomen durch zwei Hydroxyle erfolgt und unterscheidet sich der Prozeß lediglich dadurch, daß noch ein drittes Molekül Bromwasserstoff aufgenommen wird? Die Methanolysen an Stelle der Hydrolyse entschied anders. Ersetzen wir bei der Darstellung des Hämatoporphyrins das Wasser durch Methylalkohol, so wird unter Ersatz zweier Bromatome durch Methoxyl der Dimethyläther des Hämatoporphyrins erzeugt, daneben findet noch Veresterung statt, denn Hämatoporphyrin ist eine zweibasische Säure. Zerlegen wir aber das Einwirkungsprodukt von Bromwasserstoff auf Bilirubin durch Methylalkohol, so verbleibt nur ein Molekül Bromwasserstoff im Reaktionsprodukt, und daneben findet ebenfalls zweimalige Veresterung statt, das Bilirubin ist also gleichfalls eine zweibasische Säure. Zwei Moleküle Bromwasserstoff werden also hierbei wieder abgespalten. Sie sind also nur lose gebunden, machen aber das Bilirubinmolekül so labil, daß sich Wasser addieren kann, nicht aber Methylalkohol. Das eine Bromatom ist also verhältnismäßig fest gebunden, es wird erst durch Laugen unter Ersatz durch Hydroxyl herausgenommen. Wird nun dieser Stoff oxydiert, so bildet sich nur Hämatinsäure, reduziert man ihn aber vorher mittels Natriumamalgam, so bildet sich daneben das Imid der Methyläthylmaleinsäure, womit ein anderes Verhalten, als es das Hämatoporphyrin zeigt, festgelegt ist. Beim Bilirubin verläuft nun auch noch ein zweiter Prozeß ganz anders wie bei Porphyrinen. H. Fischer fand, daß in Salzsäure unter Zusatz von Eisessig gelöstes Mesoporphyrin durch Wasserstoffperoxyd in Tetrachlormesoporphyrin, ein Substitutionsprodukt, übergeführt wird. Mein Schüler W. Hermann hat unter denselben Bedingungen eine Aufspaltung des Bilirubins zu einer zweibasischen, bei 160° schmelzenden Säure erzielt, welcher die Formel $C_{18}H_{20}O_6N_4Cl_6$ zukommt. Wir haben sie Hexachlorrubiinsäure genannt, weil die Ähnlichkeit mit dem Prozeß, der zur Bilirubinsäure führt, augenscheinlich ist. H. Fischer fand, daß Bilirubin durch Eisessig-Jodwasserstoff weit rascher aufgespalten wird als Häm. Unter Bedingungen, bei denen das vierkernige Pyrrolgerüst des letzteren erhalten bleibt, wird aus dem Bilirubin die Bilirubinsäure herausgeschält, deren Konstitution feststeht:



Der neue Befund beweist, daß das vierkernige Pyrrolderivat „Bilirubin“ in zweierlei Richtung zerfallen kann. Bei der Reduktion bleibt ein saurer Kern und ein basischer durch das Methylen verbunden, bei der geschilderten Oxydation verbleiben zwei saure Kerne im Reaktionsprodukt, während die basischen zerstört werden. Dem entsprechen auch die Ausbeuten an der Hexachlorrubiinsäure, die etwa 50% des verwendeten Bilirubins gleichkommen. Es ist allerdings noch nicht gelungen, aus der Hexachlorrubiinsäure, welche ein Molekül Salzsäure leicht verliert und deren sämtliche Chloratome durch Laugen leicht herausgenommen werden, in Hämatinsäure überzuführen. Und doch ist es vielleicht nicht zu gewagt, die Schlußfolgerung zu ziehen, daß im Bilirubin im Gegensatz zu den Porphyrinen drei Pyrrolkerne an einem Kohlenstoffatom haften. Diese Annahme würde jedenfalls eine plausible Erklärung für den geschilderten Zerfall in zweierlei Richtung vorstellen. [A. 108.]

Zur Kenntnis des Catechins.

Von KARL FREUDENBERG, München¹⁾.

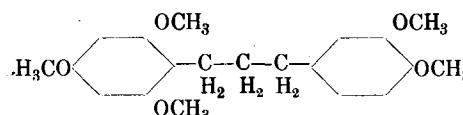
(Vortrag, gehalten auf der Hauptversammlung des V. d. Chemiker, Stuttgart 1921, in der Fachgruppe für organische Chemie.)

(Eingeg. 25./5. 1921.)

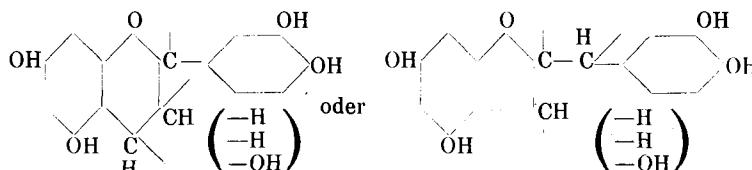
Nicht lange nach der Entdeckung des Catechins durch Runge vor gerade 100 Jahren²⁾ wurde der enge Zusammenhang dieses kristallisierten Phenols mit den Gerbstoffen festgestellt. Schon durch Kochen mit Wasser geht es in einen amorphen Gerbstoff über, der denn auch den Hauptbestandteil des Gambirs und Catechus ausmacht, jener Drogen, aus denen wir das kristallinische Catechin gewinnen.

Nach einem kurzen erfolgreichen Anlaufe, den Liebermann und Tauchert³⁾ 1880 gegen den schwer zu bearbeitenden Naturstoff unternahmen, entwickelte sich erst um die Jahrhundertwende die Chemie des Catechins. Den Aufschwung verdanken wir St. v. Kostanecki und A. G. Perkin⁴⁾. Sie haben eine ganze Anzahl kristallinischer Derivate bereitet, unter denen einem von Kostanecki aufgefundenen methylierten Abbauprodukte tiefgreifender Reduktion besondere Bedeutung zukommt.

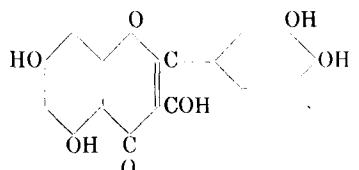
Es ist mir vor kurzem gelungen, diesen Körper mit synthetisch bereittem Pentamethoxy- α,γ -diphenylpropan zu identifizieren



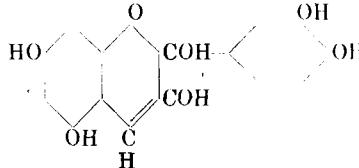
und danach, gestützt auf Kostaneckis Ergebnisse, für das Catechin zwei Formelschemata aufzustellen:



Damit war erwiesen, daß dem Catechin dasselbe Kohlenstoffgerüst zugrunde liegt, wie den Flavonfarbstoffen und Anthocyanidinen, und daß es ein naher Verwandter gerade der verbreitetsten unter ihnen, ist, des Quercetins:



und Cyanidins:



Das Catechin ist das Reduktionsprodukt dieser Farbstoffe. Damit ergeben sich eigenartige Zusammenhänge. Die Flavonfarbstoffe variieren untereinander nach bestimmten Regeln: die meisten von ihnen enthalten Phloroglucin als den einen Benzolkern; der andere wechselt auf das Mannigfaltigste, wir treffen alle möglichen Systeme vom Benzol bis zum Pyrogallol an. Viele Methyläther und Glucoside verschiedenster Art kommen vor. Dasselbe finden wir bei den Anthocyanidinen: hier der Phloroglucinkern, auf der anderen Seite die Variationen von Phenol, Brenzcatechin oder Pyrogallol: ferner Methyläther und Glucoside. Und schauen wir uns jetzt bei den Catechinen nach Verwandten um, so treffen wir zunächst auf ein von Perkin entdecktes Isomeres jenes von Kostanecki untersuchten Catechins, das wie dieses Brenzcatechin enthält; ein anderes, ganz nahe verwandtes Catechin⁵⁾ enthält Resorcin; ein drittes, das allerdings nur in Form seines amorphen Verharzungsproduktes⁶⁾ untersucht ist, trägt den Rest des Pyrogallols. Für Methyläther und Glucoside liegen verschiedene Anzeichen vor. Die Parallelen also, die sich von den Flavonen zu den Anthocyanaen ziehen lassen, führen in ihrer Verlängerung geradenwegs in die Catechine und Catechingerbstoffe hinein. Die alte Vorstellung von dem Zu-

¹⁾ Zusammenfassung nach K. Freudenberg, Ber. 53, 1416 [1920]; Derselbe, O. Böhme und A. Beckendorf, Ber. 54, Juntheft, [1921].

²⁾ Runge, Materien zur Phytologie, 1821. Nach Dekker, Gerbstoffe, 1913.

³⁾ Ber. 13, 694 [1880].

⁴⁾ Ein Abriß der Catechinchemie findet sich in meinem demnächst erscheinenden Beitrag zu Abderhaldens Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, ferner in meiner Schrift: Chemie d. Nat. Gerbstoffe, Berlin 1920.

⁵⁾ Cyanomaclurin.

⁶⁾ Pistaciarot.