

nahezu gleich demjenigen ist, welcher für die Valenzrichtungen beim Kohlenstoff und Stickstoff anzunehmen ist. Denn fünf-, sechs- (und mehr-) gliedrige Ringe mit einem oder mit mehreren Sauerstoffatomen als Bindegliedern bilden sich bekanntlich äusserst leicht (Anhydride, Lactone u. s. w.) Es ist deshalb in hohem Maasse wahrscheinlich, dass bei allen mehrwerthigen Elementen, soweit deren Fähigkeit zur Ringschliessung bekannt ist, die Valenzen unter nahezu gleichen Richtungen sich äussern, obwohl es schwierig ist einzusehen, weshalb die zwei Valenzen des Sauerstoffs ähnlich sich richten müssen, wie die drei Valenzen des Stickstoffs oder die vier des Kohlenstoffs.

326. Erich Harnack: Ueber das Verhalten des Schwefels im aschefreien Albumin verglichen mit dem in den Halogeneiweisskörpern.

[Aus dem pharmakolog. Institut zu Halle a. d. S.]

(Eingegangen am 21. Juli.)

Das von mir durch Versetzen reinen Kupferalbumins mit kalter starker Natronlauge, Fällen des Gemisches durch Uebersäuern mit Salzsäure, Auswaschen und Dialysiren hergestellte aschefreie Albumin¹⁾, das später auch von Werigo²⁾, Stohmann³⁾ und Bülow⁴⁾ eingehender untersucht worden ist, hat den vollen Schwefelgehalt des ursprünglichen Eieralbumins bewahrt. Nach genauen Schwefelbestimmungen, die ich selbst⁵⁾ ausgeführt, ergab sich im Mittel ein Gehalt von 1.91 pCt. Schwefel, während Stohmann in ebenfalls sehr sorgfältigen Bestimmungen zu der Mittelzahl von 1.89 pCt. Schwefel gelangte. Sein Präparat war genau nach meinem Verfahren von Grübner hergestellt und erwies sich als völlig aschefrei, während das ursprüngliche Eieralbumin über 6 pCt. Asche enthielt. Es kann somit nicht die Rede davon sein, dass bei der Herstellung des aschefreien Albumins aus dem Eiereiweiss sich ein Theil des in letzterem enthaltenen Schwefels abgespalten hat, wie es bei Ueberführung des Albumins in Acidalbumin resp. Alkalialbuminat wohl ausnahmslos geschieht. Obgleich nun das aschefreie Albumin einen so hohen Schwefelgehalt besitzt und keinen Schwefel verloren haben

¹⁾ Vgl. Harnack, diese Berichte **22** (1889), 3046; **23** (1890), 3745; **25** (1892), 204.

²⁾ Werigo, Pflüger's Archiv Bd. **48**, 127.

³⁾ Stohmann und Langbein, Journ. f. prakt. Chemie, N. F. Bd. **44** (1891), 336.

⁴⁾ Bülow, Pflüger's Archiv Bd. **58**, 207.

⁵⁾ Vgl. Harnack, diese Berichte **23** (1890), 40.

kann, so verhält sich der letztere doch in einer wichtigen Beziehung anders, als im genuinen Eiweiss. Während das letztere bekanntlich eine alkalische Bleioxydlösung beim Kochen ungemein rasch und intensiv schwärzt, fällt diese Reaction beim aschefreien Albumin vollständig negativ aus. Das nach meinem Verfahren hergestellte aschefreie Albumin besitzt somit zwar noch allen Schwefel des ursprünglichen Eieralbumins, aber nicht mehr in der bleischwärzenden Verbindungsform.

Diese Thatsache kann nur so gedeutet werden, dass bei der Herstellung meines aschefreien Präparates die unoxydirten Schwefelatome innerhalb des Eiweissmoleküls in die oxydirte Verbindungsform übergeführt worden sind. Demnach hat bei dem Herstellungsverfahren ein oxydirender Einfluss stattgefunden, durch welchen schwefelhaltige Atomgruppen des Moleküls zwar oxydirt, aber nicht abgespalten wurden, wie es bekanntlich schon beim blossem Erhitzen des Eiweisses (auf einige 50°) geschieht. Bei meinem Verfahren zur Herstellung des aschefreien Präparates wird jede Erhitzung vermieden, aber das Gemisch von Kupferalbumin und starker Lauge blieb über Nacht in der Kälte stehen, und dabei findet also doch ein mässiger oxydirender Einfluss statt, der das Eiweiss da angreift, wo es gegen oxydirende Einflüsse am empfindlichsten ist, nämlich an dem unoxydirten Schwefel. Ob der Oxydationsvorgang, der durch die stark alkalische Reaction wohl erleichtert wird, nur durch den Luftsauerstoff veranlasst wird oder ob das Kupferoxyd sich auch dabei betheiligt, muss zunächst dahingestellt bleiben, doch erscheint letzteres nicht gerade unwahrscheinlich. Werigo (loc. cit.) nahm auf Grund seiner Untersuchungen an, dass irgend eine, jedoch von ihm nicht genauer ermittelte, chemische Umwandlung des Eiweissmoleküls schon bei der Ausfällung durch die Metallsalzlösungen eintritt, also die Metallalbuminate bereits kein unverändertes Albumin mehr enthalten. Die Annahme ist indess, wenigstens in dieser Allgemeinheit, wohl nicht zutreffend: ein von mir hergestelltes, sehr reines Bleialbuminat schwärzte alkalische Bleioxydlösung beim Kochen sehr rasch und intensiv. Indess könnte das Kupferoxyd, das sich dem Eisenoxyd darin ähnlich verhält, eventuell stärker oxydiren. Kupfer-, Zink- und Platin-Albuminate, die ich prüfte, schwärzten nicht; daher würde es vielleicht ratsam sein, zur Herstellung des aschefreien Albumins statt vom Kupfer- vom Blei-Albuminat auszugehen und letzteres durch Kohlensäure resp. Schwefelwasserstoff zu zersetzen. Das wäre im Wesentlichen das Verfahren, nach welchem Würtz¹⁾ schon im Jahre 1844 ein zwar nicht aschefreies, aber doch ascheiniges Albumin hergestellt hat.

¹⁾ Citirt von Schmiedeberg, Archiv f. exper. Pathologie und Pharmakologie Bd. 39, 53.

Die Metallalbuminate als »Alkalialbuminate« zu bezeichnen, wozu Werigo geneigt ist, ist jedenfalls unrichtig; denn letztere sind viel schwefelärmer und ihre Entstehung setzt weit eingreifendere Einwirkungen auf das ursprüngliche Eiweissmolekül voraus. Das ursprüngliche Eiereiweiss ist selbst ein Metallalbuminat, und das schwere Metall verdrängt nur den Kalk und die anderen fixen Basen, wenn dabei auch eventuell, je nach der Natur des angewendeten Metalloxydes, ein leicht oxydirender Einfluss stattfinden kann. Werigo's Irrthum bestand meines Erachtens nur darin, dass er nicht genügend zwischen Acidalbumin und Säureverbindungen der Eiweisskörper, zwischen Alkalialbuminaten und Basenverbindungen der Eiweisskörper unterschied. Nicht jedes Säure-Eiweiss ist ein »Acidalbumin«, nicht jedes Metall-Eiweiss ein »Alkalialbuminat«. Dagegen kann ich die Meinung, mein aschefreies Eiweiss sei gänzlich unverändertes Albumin, nicht mehr aufrecht erhalten.

Dass das Eiereiweiss bei Herstellung des aschefreien Präparates in der That leicht anoxydirt wird, dafür sprechen auch die Ergebnisse der elementar-analytischen Untersuchung. Stohmann¹⁾ hat mein aschefreies Eiweiss vollständig analysirt und dabei folgende Werthe erhalten:

C 52.02, H 6.86, N 14.89, S 1.94, O 24,29 pCt.

Dagegen fand er in genuinem Eieralbumin (auf aschefrei berechnet):

C 52.95, H 7.50, N 15.19, S 1.51, O 22.85 pCt.

Darf man nun auch auf geringfügige Differenzen der elementar-analytischen Resultate keinen allzu grossen Werth legen, zumal das erstere Päparat ohne Zweifel reiner war als das letztere (daher jedenfalls in letzterem der zu niedrige Werth für Schwefel, wahrscheinlich wegen Verunreinigung mit Globulinen), so ergiebt sich doch so viel, dass das aschefreie Albumin an Sauerstoff reicher und daher an Kohlenstoff und Wasserstoff ärmer ist, als das genuine Eiereiweiss. Um eine blosse Hydratation des letzteren bei Entstehung des ersten kann es sich unmöglich handeln. Damit stimmt auch die von Stohmann (loc. cit.) ermittelte Thatsache überein, dass der Wärmewerth des aschefreien Albumins etwas niedriger ist, als der des genuine Eiereisesses; ersterer beträgt pro Gramm durchschnittlich 5553, letzterer 5735 Calorien, d. h. das Eiweiss hat etwa 3 pCt. seines Wärmewerthes eingebüßt. Das aschefreie Albumin hat durch die Oxydirung des Schwefels einen etwas mehr säureartigen Charakter

¹⁾ Stohmann hat ein salzsäurehaltiges Präparat (mit etwa 2.5 pCt. Chlor) analysirt und nicht das dialyirte, chlor- und asche-freie, in Wasser unlösliche Präparat; die Zahlen sind von mir auf chlorfreie Substanz umgerechnet, daher die kleine Differenz gegen die oben angegebene Zahl für Schwefel.

gewonnen (Ueberführung von — SH in — SO₂H oder — SO₃H-Gruppen), ohne doch die erhebliche Umwandlung zum Acidalbumin erlitten zu haben, dessen typische Eigenschaften wesentlich andere sind. Trotzdem wissen wir, dass das aschefreie Albumin sich etwa nach Art der Amidosäuren nicht nur mit Basen, sondern auch mit Säuren zu festen Verbindungen zu vereinigen vermag. Beide Arten von Verbindungen des an sich unlöslichen aschefreien Albumins sind in Wasser löslich, und zwar wird die saure Verbindung sowohl durch überschüssige Säure als auch durch kleine Mengen beliebiger Neutralsalze gefällt, dagegen nicht durch Alkohol, Aether, Phenol etc., während die basische Verbindung auch durch Neutralsalze nicht gefällt wird.

Dass der unoxydirte, an sich so leicht abspaltbare Schwefel im Eiweissmolekül oxydirt werden kann, ohne dass eine Abspaltung schwefelbaltiger Atomgruppen einzutreten braucht, ist jedenfalls eine bemerkenswerthe Thatsache. Zur Entscheidung der weiteren Frage, wie sich der Eiweisschwefel gegenüber starker oxydirenden Einflüssen verhält, dürfte ein Vergleich mit den bei der Herstellung von Halogeneiweisskörpern gewonnenen Erfahrungen von weiterem Interesse sein.

Der letztere Gegenstand ist neuerdings in zahlreichen Untersuchungen behandelt worden, von denen ich nur die Arbeiten von Blum und Vaubel¹⁾, Hofmeister²⁾ und von Hopkins und Pinkus³⁾ hervorheben will. Während Boehm und Berg⁴⁾ (im Jahre 1876) durch Jodirung von Eiweiss nur lockere Jodalbuminate erhalten zu haben angaben, wissen wir jetzt genau, dass sich die Halogene in sehr beträchtlichen Mengen und in feste intramolekulare Bindung in das Eiweissmolekül einführen lassen⁵⁾. Ganz unverändert bleibt dabei freilich das Eiweissmolekül nicht, und besonders beachtenswerth erscheint eben in dieser Hinsicht das Verhalten des Schwefels.

¹⁾ Blum und Vaubel, Journ. f. prakt. Chemie, N. F. Bd. 56, 393 und Bd. 57, 365 (1898). — Blum, Münchener med. Wochenschr. 1896, No. 45.

²⁾ Hofmeister, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 24 (1898), 159.

³⁾ Hopkins und Pinkus, diese Berichte 31 (1898), 1311.

⁴⁾ Boehm und Berg, Archiv f. exper. Pathologie und Pharmakologie Bd. 5 (1876), 329.

⁵⁾ Solche Verbindungen werden bereits auch technisch hergestellt; dazu gehören indess die Helfenberg'schen »Eigon«-Präparate nicht, obwohl sie es zu sein behaupten. Nach meinen eigenen Untersuchungen enthalten sie den weitaus grössten Theil ihres Jodes in lockerer Verbindung als Jodwasserstoff resp. Jodalkali, und höchstens einen geringen Bruchtheil in fester intramolekularer Bindung. Wesentlich anderer Art sind unter den technischen Producten die »Albacid«-Präparate von L. W. Gans in Frankfurt a/M.

Der unoxydirte Schwefel des Eiweissmoleküls wird anfangs, ähnlich wie bei der Bereitung des aschefreien Albumins, nur oxydirt: kein Halogeneiweiss enthält mehr bleischwärzenden Schwefel (Hopkins und Pinkus), obwohl der Schwefelgehalt anfangs unverändert zu bleiben scheint (Hofmeister). Bei stärkerer Einwirkung der Halogene aber kommt es stets zu einer Abspaltung schwefelhaltiger Atomgruppen, und die Halogeneiweisskörper werden immer schwefelärmer. Vergleicht man die von den verschiedenen Untersuchern gewonnenen Schwefelzahlen, so scheint Folgendes sich zu ergeben: zuvörderst wird augenscheinlich $\frac{1}{3}$ des Gesamtschwefels (aus dem Eiereiweiss) abgespalten, man erhält Halogeneiweisskörper von etwa 1.1—1.2 pCt. Schwefel (Hopkins und Pinkus), sodann wird auch das zweite Dritttheil abgespalten, was Producte von ca. 0.6 pCt. Schwefel ergiebt, und endlich scheint der Schwefel vollständig abgespalten zu werden (Blum und Vaubel).

Hieraus ergiebt sich aber mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass in dem Moleküle des Eieralbumins (wie ich es schon früher betont habe)¹⁾, mindestens drei Atome Schwefel enthalten sind, was für das Molekulargewicht des Albumins ein Minimum von annähernd 5000 ergeben würde. Ich habe früher etwa 4800 berechnet, und zu genau derselben Zahl ist Werigo auf ganz anderem Wege, wenn auch vom aschefreien Albumin ausgehend, gelangt. Freilich bleibt es immer noch fraglich, ob diese Molekulargrösse nicht noch mit 2 oder mehr zu multipliciren ist. Verbindungen mit 7—8 pCt. Jod (Hopkins und Pinkus) würden, soweit das Molekül noch im Wesentlichen ungespalten ist, auch drei Atome Jod enthalten. Allerdings können bei energischer Einwirkung der Halogene völlig gespaltene Producte entstehen, und das ist dann wohl immer der Fall, wenn der Schwefelgehalt fast gleich Null geworden ist. Dass dann der Charakter des gewonnenen Körpers nicht wesentlich geändert sein sollte, wie Blum und Vaubel angeben, ist freilich schwer begreiflich.

Zum Schlusse sei noch bemerkt, dass nach Untersuchungen von Folin²⁾ auch Deuteroalbumosen, die aus Peptongemengen isolirt waren, frei von bleischwärzendem Schwefel, ja nach der Meinung des Autors wahrscheinlich überhaupt schwefelfrei sind. Das wäre freilich für die Frage nach der Wiederassimilation der Verdauungsproducte im lebenden Organismus von erheblichem Interesse, und der Verfasser bemerkt ganz richtig, dass, wenn aus schwefelhaltigem Material sich schwefelfreies abspaltet, daneben auch schwefelreichere Producte auftreten müssen. Ich möchte dazu noch die Bemerkung beifügen, dass,

¹⁾ Vgl. Harnack, diese Berichte 23 (1890), 43.

²⁾ Folin, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 25 (1898), 152.

wenn ich in meiner Mittheilung über das Jodospongin¹⁾ darauf hingewiesen habe, dass der Schwefelgehalt genuiner Eiweisskörper im Allgemeinen ihrer Molekulargrösse umgekehrt proportional ist, dieser Satz selbstverständlich nicht für Spaltungsproducte gültig ist, bei deren Entstehung andererseits schwefelreiche Atomgruppen abgespalten werden. Dann kann natürlich trotz geringerer Molekulargrösse der Schwefelgehalt weniger hoch oder selbst gleich Null sein.

Halle, im Juli 1898.

327. Karl Brunner: Ueber die E. Fischer'sche, aus Methylketol und Jodmethyl darstellbare Base.

[IL Mittheilung.]

(Eingegangen am 18. Juli.)

Zu meiner in der ersten Mittheilung²⁾ erwähnten Synthese der Fischer'schen Base habe ich noch hinzuzufügen, dass sich diese Base aus dem Methylphenylhydrazon des Methylisopropylketons, ausser durch Anwendung von alkoholischer Chlorzinklösung, auch durch die Einwirkung von alkoholischer Schwefelsäure, Bromwasserstoff- und Jodwasserstoff-Säure und sogar von ätherischer Oxalsäurelösung bildet, wenn man die Mischung des Hydrazons mit diesen Säurelösungen bei Zimmertemperatur ca. 24 Stunden stehen lässt.

Bei der Anwendung von alkoholischer Schwefelsäure und Bromwasserstoffsäure bleibt das Salz der Base in Lösung und kann daraus durch Aether gefällt werden; ätherische Oxalsäurelösung und alkoholische Jodwasserstoffsäure hingegen scheiden die bezüglichen Salze der Fischer'schen Base aus.

Das mit alkoholischer Schwefelsäure entstandene und mit Aether gefällte Salz ist ein saures Sulfat, wie denn überhaupt nur ein saures Sulfat nach dem Vereinigen der Fischer'schen Base mit alkoholischer Schwefelsäure auskristallisiert. Dieses Salz schmilzt bei 201° und hat die Zusammensetzung $C_{12}H_{15}N \cdot H_2SO_4$.

Ber. H_2SO_4 36.2. Gef. H_2SO_4 36.1.

Darstellung des Jodides der Fischer'schen Base aus dem Methylisopropylmethylphenylhydrazon mit Jodwasserstoffsäure.

Von den genannten Säuren giebt die alkoholische Jodwasserstoffsäure wegen der Schwerlöslichkeit des Jodides mit guter Ausbeute sogleich ein reines Salz; sie ist deshalb zur Darstellung der Fischer-

¹⁾ Vgl. Harnack, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 24 (1898), 412.

²⁾ Diese Berichte 31, 612.