

Über den hochmolekularen Zustand von Kohlenhydraten und Proteinen und seine Synthese.

Vorgetragen auf der Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker in Nürnberg am 4. 9. 1925
von M. BERGMANN, Dresden.

Das Bauprinzip hochmolekularer Kohlenhydrate und Proteine ist bis in die jüngste Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Der Meinungsaustausch über die verschiedenen Theorien konnte, so lebhaft er auch geführt wurde, bisher zu keinem befriedigenden Schluß kommen. Bezüglich der Kohlenhydrate Cellulose, Stärke und Inulin scheint zwar die Mehrzahl der neueren Bearbeiter darüber einig, daß ihre Eigenschaften nicht durch die Annahme langer Polysaccharidketten hinreichend zu erklären sind, daß man vielmehr einen Aufbau durch sekundäre Zusammenfügung ziemlich einfacher Grundkörper aus der Klasse der Zuckeranhydride anzunehmen hat. Wie aber diese Grundkörper im einzelnen aussehen sollen und vor allem auf welche Weise sie miteinander zu dem hochmolekularen Kohlenhydrat verknüpft sein sollen, darüber gehen die Meinungen noch recht weit auseinander. Die zwei hauptsächlichsten Theorien in ihrer reinsten Ausprägung könnte man als „Polymerisationstheorie“ und als „Assoziationstheorie“ bezeichnen. Hier wird z. B. die Cellulose¹⁾ für ein Glucoseanhydrid $C_6H_{10}O_5$ angesprochen, dessen Einzelmoleküle zwar strukturell selbständig, aber doch ohne Änderung ihrer chemischen und strukturellen Eigenschaften zu der unlöslichen Cellulose assoziiert sein sollen. Dort wird die Stärke²⁾ aus Di- und Trisaccharidanhydriden aufgebaut, die auf eine noch nicht bekannte Art durch Nebervalenzen polymerisiert (und dann noch assoziiert) sein sollen.

Um zur Klärung der vorhandenen Schwierigkeiten beizutragen, habe ich nach möglichst einfachen Stoffen gesucht, an denen sich der Eintritt des hochmolekularen Zustandes experimentell herbeiführen läßt und habe einen geeigneten Vertreter aus dem Gebiet der Kohlenhydrate gemeinsam mit E. Knehe in einem Anhydrid der Cellobiose und seinen Acetylderivaten gefunden.

Durch kurze Spaltung von Acetylcellulose mit Bromwasserstoffsäure und nachherige, ziemlich mühselige Fraktionierung haben wir das Tetracetat und weiter das Hexacetat eines Cellobioseanhydrids gewonnen, die beide gut kristallisiert waren. Beim Abspalten ihrer Acetylgreste mit alkoholischer Kalilauge erhielten wir das freie Kohlenhydrat von der Zusammensetzung $C_{12}H_{20}O_{10}$. Es war ganz unlöslich in allen indifferenten Lösungsmitteln und wurde nur von Natronlauge und Kalilauge, sowie von Kupferoxydammoniak aufgenommen, um mit Säuren wieder auszufallen. Unser freies Kohlenhydrat gleicht in seinem Unvermögen, in molekular-disperse Lösung überzugehen, ganz der Cellulose, und wir werden es mit demselben Recht wie Cellulose, Stärke oder Inulin als hochmolekular bezeichnen. Denn wir müssen uns klar darüber sein, daß wir Stärke, Cellulose und Inulin nur deshalb hochmolekular nennen, weil es uns nicht gelingt,

sie durch Lösungsmittel in Bruchstücke aus wenigen Zuckerresten aufzuteilen, die sich als solche aufzulösen vermögen.

Für das Verständnis des hochmolekularen Zustandes ist es nun wichtig, daß wir unser hochmolekulares Cellobioseanhydrid mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in der Kälte in das kristallisierte Tetracetat und das kristallisierte Hexacetat zurückverwandeln konnten, daß ferner diese Acetate sich in einer Reihe von Lösungsmitteln molekular-dispers auflösen, und daß der Umfang der Moleküle in Eisessig und in Phenol ganz dem Umfang acetylierter Cellobioseanhydride entspricht. Wir haben also das einfache Ergebnis, daß ein Kohlenhydrat, das in Form seiner Acetate ohne weiteres molekular-disperse Lösungen bildet, sofort ganz unlöslich und hochmolekular wie Cellulose wird, wenn man es aus den Acetaten in Freiheit setzt. Damit ist die Umwandlung eines molekular-dispergierenden Stoffes in den hochmolekularen Zustand in reversibler Form und auf eine übersichtliche Weise experimentell durchgeführt. Es ist gewiß, daß bei dieser Umwandlung nicht irgendwelche bisher unbekannten Kräfte oder ein dem hochmolekularen Zustand eigentümlicher, ganz besonderer Aufbaumechanismus entwickelt wird. Vielmehr findet bei der Entfernung der Acetylreste nur jene gegenseitige Verfestigung der Cellobioseverbindungen untereinander statt, welche für die größere Schwerlöslichkeit des freien Kohlenhydrats verantwortlich zu machen ist. An dieser Verfestigung der übermolekularen Gitterkräfte sind die Hydroxyle in entscheidender Weise beteiligt. Sobald man sie teilweise (im Tetracetat) oder ganz (im Hexacetat) durch Acetylieren verdeckt, wird die Harmonie der Gitterkräfte so weit gestört, daß wieder molekular-disperse Auflösung in den gewöhnlichen Lösungsmitteln möglich wird.

Unsere nächste Frage muß sein, ob der beschriebene reversible Übergang aus dem hochmolekularen Zustand in molekular-dispergierende Derivate ein Spezialprivilegium unseres synthetischen Kohlenhydrats ist oder ob er auch bei natürlichen Kohlenhydraten zu finden ist. In der Tat haben Pringsheim und Aronowsky³⁾ das Inulin, das selbst keine echten Lösungen bilden soll, in das kristallisierte molekular-dispergierende Acetat eines Zuckeranhydrids aus neun Fructose- und Glucose-Residuen umgewandelt und aus diesem wieder ein scheinbar unverändertes Inulin zurückgewonnen. Die Analogie mit unseren Versuchen ist also in die Augen springend, und wir brauchen kein Bedenken zu tragen, unsere Ansichten über den hochmolekularen Zustand des Cellobioseanhydrids auch auf das Inulin und andere natürliche Kohlenhydrate auszudehnen. Wir sehen sie für übermolekulare, umfangreiche Atomgefüge von gitterartigem oder gitterähnlichem Bau an, die sich von den Kristallgittern molekular-dispergierender Stoffe durch die Verfestigung der übermolekularen Kräfte in quantitativer Hinsicht unterscheiden. Die unmittelbare Folge dieser Ansicht ist, daß wir bei der strukturellen Behandlung solcher Stoffe von der Vorstellung selbständiger, scharf umrissener Moleküle absehen müssen. Wir lehnen es also ab, für unser Cellobioseanhydrid Moleküle $C_{12}H_{20}O_{10}$, für Inulin ein Molekül aus einer bestimmten Anzahl von Fructose- und Glucose-Residuen, für Cellulose oder Stärke strukturell-selbständige Moleküle vom Umfang eines Glucose-, eines Di-

¹⁾ K. Heß, W. Weltzien u. E. Meßmer, Ann. 435, 1 [1924].

²⁾ Vgl. H. Pringsheim, B. 57, 1581 [1924] und Naturwissenschaften 12, 360. Ferner P. Karrer u. C. Nägeli, Helvetica chimica acta 4, 264 [1921].

³⁾ B. 54, 1281 [1921].

oder Trisaccharidanhydrids vorzusehen⁴⁾. Es hieße das Wesen des hochmolekularen Zustandes völlig mißverstehen, wenn man ihn mit der Existenz von engumgrenzten Einzelmolekülen verbinden wollte. Sobald eine Aufteilung in engumgrenzte Moleküle erreicht wird, ist der hochmolekulare Zustand des Kohlenhydrates überwunden und aufgehoben. Das ist aber bisher weder beim Inulin, noch bei Stärke oder Cellulose gelungen. Nur wenn man am Vorhandensein übermolekularer Strukturen festhält, kann man verschiedene, scheinbar unvereinbare Widersprüche beim chemischen und fermentativen Abbau komplexer Kohlenhydrate überwinden.

Die Ergebnisse der Kristallforschung lehren uns, daß im festen Zustand die Individualexistenz einzelner Moleküle vollständig aufhört. So gesichert die Berechtigung dieser Behauptung auch ist, so glauben viele Chemiker doch immer noch, daß die Moleküle im festen Zustand in jedem Fall auf irgendeine Weise selbständig fortbestehen. Darum wird in der modernen Literatur die Frage nach der Molekulargröße der Cellulose, der Stärke, des Inulins und anderer Stoffe, die man nur in festem oder kolloidem Zustand kennt, immer wieder gestellt und sogar in bestimmtem Sinn beantwortet, genau so, als ob es sich um eine charakteristische, unter allen Umständen gleichbleibende Strukturkonstante des betreffenden Stoffes handelt.

Es kann unter solchen Umständen nicht überflüssig sein, den direkten chemischen Beweis dafür zu erbringen, daß im hochmolekularen Zustand die Annahme scharf umrissener Molekülverbände jede greifbare Bedeutung verliert. Da dieser Beweis sich mit hochmolekularen Stoffen der Proteinchemie beschäftigt, muß ich kurz auf die heutigen Ansichten über den Molekularzustand der Proteine eingehen.

Noch vor wenigen Jahren konnten die Polypeptide, welche E. Fischers geniale Kunst durch amidartige Aneinanderreihung von Aminosäuren synthetisch aufbaute, als einfache Abbilder der natürlichen Proteine gelten. Es erschien als glänzende Bestätigung der Peptidtheorie, daß viele von den Kunstprodukten durch Pankreasferment unter geeigneten Bedingungen gespalten wurden, und daß man auch bei der Hydrolyse natürlicher Proteine Polypeptide auffand. Die besonderen, kolloidchemischen, gerberischen und färbischen Eigenschaften der Proteine sollten durch die große Länge ihrer Polypeptidketten oder durch die nebenvalenzmäßige Vereinigung mehrerer Polypeptidketten untereinander ihre Erklärung finden. Auch die Auffindung geringer Mengen von Diketopiperazinen unter den Spaltprodukten der Proteine vermochte der Peptidtheorie nicht gefährlich zu werden; denn die Piperazinringe konnten immerhin in die langen Peptidketten eingeflochten sein wie Knoten in ein Seil. Um so störender war es für die Polypeptidtheorie, als R. O. Herzog und seine Mitarbeiter nach der Röntgenmethode feststellten, daß das Fibroin der Raupenseide und manche andere Proteine kristallisierte Anteile enthalten. Aus der Größe der Kristallgitterelemente zog man dabei den Schluß, daß der kristalli-

sierte Fibroinanteil aus einem einfachen Grundstoff von der Art eines Dipeptids oder wahrscheinlicher eines Diketopiperazins aufgebaut sei, der durch Nebenvalenzen zu dem Protein polymerisiert sein sollte. Der nebenvalenzmäßige Aufbau der Proteine aus mehreren Teilprodukten war schon früher von Herzog⁵⁾, Stiasny⁶⁾ und Heß⁷⁾ vermutet worden. Auch Abderhalden⁸⁾ trat energisch für diese Annahme ein, um das Vorkommen von Diketopiperazinen zu erklären, für das verschiedene Abbau- und Umwandlungsreaktionen der Proteine zu sprechen schienen. Die Annahme recht einfacher Grundstoffe erhielt ihre wertvollste Stütze, als in Ergänzung eines älteren Befundes von C. Paal^{9a)}, Troensegaard⁹⁾ an Gelatine und Gliadin, Herzog¹⁰⁾ am Seidenfibroin in Phenollösung auffallend niedrige Molekulargewichte zwischen 200 und 450 feststellten.

Damit waren an die Stelle der übersichtlichen Peptidtheorie eine Reihe schwer entwirrbarer Widersprüche getreten: Zunächst ist es schon schwierig, sich den Aufbau von Proteinen durch Polymerisation oder Assoziation von Dipeptiden oder Diketopiperazinen vorzustellen, also von Stoffen, welche bisher keinerlei Neigung zu ausgeprägter Assoziation oder zu Polymerisation haben erkennen lassen, und die mit ihrer geringen Affinität zu Farbstoffen und Gerbstoffen alles andere eher genannt werden können, als Abbilder der Proteine. Dann hat man noch in allerletzter Zeit¹¹⁾ darauf hingewiesen, daß Diketopiperazine durch die spezifisch proteolytischen Fermente nicht aufgespalten werden. Man hat darum eine wesentliche Beteiligung von Diketopiperazinen am Aufbau enzymatisch spaltbarer Proteine in Zweifel gezogen. Ähnliche Bedenken knüpfen sich an die Tatsache, daß man wiederholt durch Hydrolyse von Proteinen Polypeptide z. B. Tetrapeptide erhalten hat, deren Entstehung bisher kaum mit einer reinen Diketopiperazintheorie in Übereinstimmung zu bringen war. Das ursprüngliche Vorhandensein von Polypeptiden neben Diketopiperazinen aber war wieder nicht mit der Gitterstruktur ohne weiteres zu vereinbaren, für welche die Röntgenbefunde sprachen.

Versuche, die ich gemeinsam mit den Herren A. Miekeley und E. Kann ausgeführt habe und über deren erstes Ergebnis ich Ihnen heute berichten darf, scheinen einen Weg aus diesem Wirrsal zu weisen. Wir haben dabei einfache Aminosäurederivate in einen höhermolekularen Zustand umgewandelt, welcher dem Verhalten der natürlichen Proteine in vieler Hinsicht gleicht. Bei der Untersuchung der Produkte haben wir mit Überraschung festgestellt, daß der Aufbau eines hochmolekularen Stoffes aus Piperazinringen durchaus in Einklang gebracht werden kann mit der Entstehung von Polypeptiden bei der Hydrolyse. Schließlich fanden wir hier unsere Ansichten über die Natur des hochmolekularen Zustandes genau wie am zuvor besprochenen Cellobioseanhydrid bestätigt.

⁵⁾ Herzog in Ullmanns Enzykl. d. techn. Chemie Bd. 4, S. 495; Z. physiol. Ch. 134, 299 [1924]; vgl. R. Brill, Ann. d. Chemie 434, 204 [1923].

⁶⁾ Collegium Jahrg. 1920, 254; Science 57, 483 [1923].

⁷⁾ Z. Elektroch. 26, 232 [1920].

⁸⁾ Naturwissenschaften 12, 716 [1924]; vgl. dazu auch St. Goldschmidt u. Chr. Steigerwald, B. 58, 1346 [1925].

^{9a)} B. 25, 1235 [1892].

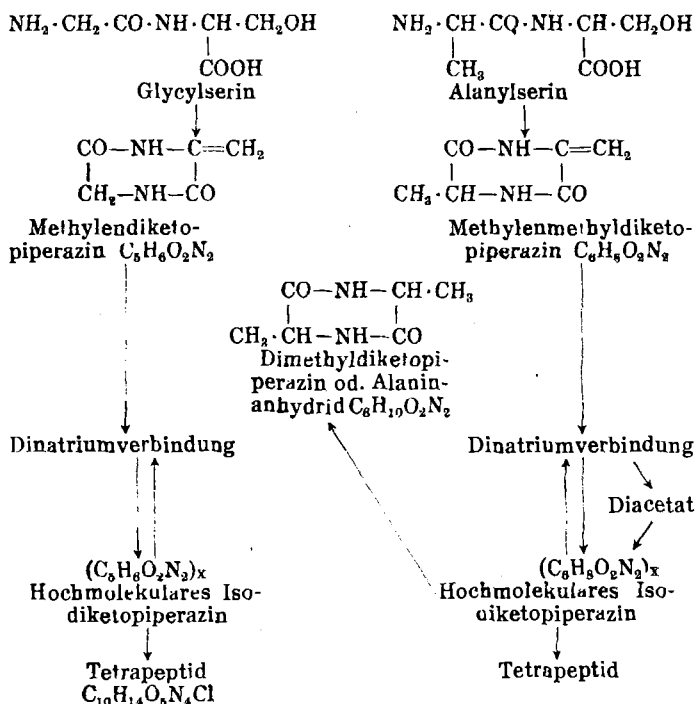
⁹⁾ N. Troensegaard u. I. Schmidt, Z. physiol. Ch. 133, 116 [1924].

¹⁰⁾ R. Herzog, E. Krahn u. M. Kobel, Z. physiol. Ch. 134, 290, 296 [1924].

¹¹⁾ E. Waldschmidt-Leitz u. A. Schöffner, B. 58, 1356 [1925].

⁴⁾ P. Karrer hat schon im Anschluß an Darlegungen v. Groths Stärke und Cellulose für Kristalloide erklärt, die deshalb keine molaren Lösungen geben sollen, weil sie ihrer Natur nach unlöslich sind. Karrer hält aber an der Vorstellung umrissener, durch „Normalvalenzen“ aufgebauter Molekeln fest, die durch „Restvalenzen“ zu assoziierten Verbindungen und unlöslichen Kristallen vereinigt sind. Stärke und Cellulose sind ferner nach Karrer Polymere einfacher Anhydrozucker, deren genau festgelegte Struktur durch die Polymerisation und die Kristallbildung nicht geändert werden soll. Vgl. Helv. chim. acta 3, 620 [1920] und 5, 187 [1922].

Unser Versuchsmaterial sind zwei einfache Dipeptide, die aus den natürlichen Aminosäuren¹²⁾ Glykokoll (α -Aminoessigsäure), Alanin (α -Aminopropionsäure) und Serin (α -Amino- β -oxypropionsäure) aufgebaut sind. Sie heißen Glycylserin und Alaninserin. Ihre Struktur ist aus folgender Übersicht zu erkennen:



Durch doppelte Wasserabspaltung haben wir aus diesen Dipeptiden zwei farblose, kristallisierte, neutrale Verbindungen von den Formeln $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$ und $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$ erhalten. Ich darf hier wohl darauf verzichten, im einzelnen zu schildern, wie wir für diese beiden Stoffe die Formeln III und IV bewiesen haben. Erwähnen will ich nur, daß wir das Molekulargewicht in schmelzendem und in siedendem Phenol entsprechend diesen Formeln gefunden haben, nämlich für $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$ zu 120 statt 126 und für $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$ zu 141 statt 140. Wie man sieht, handelt es sich um Aminosäureanhydride, die sich in formaler Beziehung von den bekannten Anhydriden natürlicher Aminosäuren, den 2, 5-Diketopiperazinen oder 2, 5-Dioxopiperazinen nur durch die an den Piperazinsring angefügte Methylengruppe unterscheiden. Sie haben darum die Namen 3-Methylen-2, 5-Dioxopiperazin und 3-Methylen-6-methyl-2, 5-Dioxopiperazin bekommen. Die formale Ähnlichkeit mit den gewöhnlichen Dioxopiperazinen wird besonders deutlich, wenn man unsere Verbindung $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$ mit dem lange bekannten Anhydrid des Alanins, dem 3, 6-Dimethyl-2, 5-dioxopiperazin (vgl. die Übersicht) vergleicht. Letzterem fehlt nur die Lückenbindung am Kern.

Unsere Methylenpiperazine liefern mit starken Alkalien, ohne daß Hydrolyse eintritt, ziemlich beständige Alkaliverbindungen. Z. B. entsteht aus der Methylenverbindung $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$ eine Dinatriumverbindung, die gut kristallisiert und auch von starker Natronlauge nicht so leicht weiter verändert wird. Die Entstehung der kristallisierten Natriumverbindung ist aber schon mit einer merkwürdigen Umlagerung verbunden, und wenn man das Alkali durch Säuren wieder entfernt, so erhält man das ursprüngliche Piperazin $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$ nicht mehr zurück, sondern einen anderen Stoff von der gleichen

Zusammensetzung. Dieses „isomere Methylenmethyldioxopiperazin“ fällt besonders durch seine große Schwerlöslichkeit in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln auf. Nur von einigen Phenolen wird es, genau wie manche Proteine, in erheblichem Maße aufgenommen. Die Untersuchung der Auflösung in siedender Carbonsäure ergab Werte für das Molekulargewicht um 280, was einer Formel $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_4$ entsprechen würde. Diese Zahl ist doppelt so groß, wie wir sie für das ursprüngliche Methylenpiperazin gefunden hatten. Sie liegt aber ganz in den Grenzen jener Werte, die man für Gelatine, Fibroin und Gliadin gefunden hat.

Wir wollen aber zunächst dem begonnenen Vergleich mit den Proteinen noch nicht weiter nachgehen, sondern fragen uns erst: hat unser isomerisiertes Methylen-diketopiperazin noch den Piperazinsring des Ausgangsmaterials? Da es unter der Wirkung von verhältnismäßig starkem Alkali bereitet ist, wäre eine tiefer greifende Umlagerung nicht weiter verwunderlich. Um über diese Frage Gewißheit zu erlangen, haben wir unser schwerlösliches Isomeres in Eisessig aufgeschlämmt bei Gegenwart von Palladiummohr mit Wasserstoffgas behandelt. Ziemlich schnell wurden dabei auf je sechs Kohlenstoffatome zwei Wasserstoffatome aufgenommen und es entstand das schon zuvor erwähnte Dimethyldioxopiperazin oder Alaninanhydrid (vgl. die Übersicht) von der Zusammensetzung und Molekulargröße $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$. Ist damit auch jeder Zweifel behoben, daß wir mit Piperazinderivaten arbeiten, so stehen wir doch zugleich vor einem neuen Problem: Welche Vorstellung dürfen wir uns von dem Molekularumfang unseres isomeren Piperazins machen und dürfen wir überhaupt von einem scharf umgrenzten Molekularumfang reden? Ein so schonender Eingriff wie die katalytische Hydrierung, holt, wie wir eben sahen, Bruchstücke heraus, die Moleküle mit sechs Kohlenstoffatomen bilden, während andererseits siedendes Phenol doppelt so große Anteile (mit zwölf Kohlenstoffatomen) nicht weiter aufzuteilen vermag. Bei der Wichtigkeit der Molekularfrage haben wir diesen scheinbaren Widerspruch noch durch zwei weitere Experimente beleuchtet: Um eine Lösung und Spaltung unseres isomeren Methylen-dioxopiperazins zu erzielen, mußten wir mit verdünnter Salzsäure einige Stunden zum Sieden erhitzen. Das sind Versuchsbedingungen, wie sie bei schonender Hydrolyse von Proteinen üblich sind. Wir erhielten dabei ein Gemisch, aus dem wir in recht bedeutender Menge eine gut definierte, peptidartige Verbindung $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_4\text{Cl}$, ein chloriertes Tetrapeptid in Form seines Esterchlorhydrates abscheiden konnten. Bei dieser Spaltung haben wir also eine stabile Kette von zwölf Kohlenstoff- und vier Stickstoffatomen herausgeholt. Genau so haben wir aus dem isomeren Methylen-dioxopiperazin $(\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2)_x$ mit Salzsäure ein Tetrapeptid $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_4\text{Cl}$, HCl in freier Form und als Ester erhalten. Es unterscheidet sich von einem Tetrapeptid aus zwei Molekülen Glykokoll und zwei Molekülen Serin $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_4$ außer durch die Chlorierung eines Hydroxyls auch noch durch den Mindergehalt an einem Molekül Wasser.

Wieder anders als die Salzsäurehydrolyse verläuft die Einführung von Acetyl in unser isomerisiertes Methylenmethyldioxopiperazin $(\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2)_x$. Wir haben sie auf dem Umweg über die Dinatriumverbindung mit Essigsäureanhydrid erreicht. Die Acetylverbindung hatte nach Analyse und Gefrierpunktniedrigung in Benzol die Formel $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2\text{Ac}_2$, enthielt also wiederum nur eine Sechskohlenstoff-Zweistickstoffkette, lieferte aber bei der Abspaltung der Acetyle in saurer oder alkalischer Flüssigkeit das schwerlösliche freie Anhydrid zurück.

¹²⁾ Wir haben vorerst nur die inaktiven Formen der Aminosäuren verarbeitet.

Ich mußte diese experimentellen Einzelheiten etwas ausführlicher schildern, um verständlich zu bleiben, wenn ich jetzt zusammenfassend auf das wesentliche Ergebnis hinweise: Ein und dieselbe Verbindung $(C_6H_8O_2N_2)_x$, welche nach der katalytischen Hydrierung Moleküle $C_6H_{10}O_2N_2$ und nach dem Acetylieren Moleküle $C_6H_8O_2N_2Ac_2$ bildet, erscheint in siedendem Phenol als $C_{12}H_{16}O_4N_4$ und liefert bei der Hydrolyse ein Tetrapeptid mit einer Kohlenstoff-Stickstoffkette $C_{12}N_4$. Ganz analog verhält sich das niedrigere Homologe $(C_6H_8O_2N_2)_x$. Wir haben hier also ein ganz einfach gebautes Versuchsmaterial in Händen, an dem wir das völlige Versagen der Vorstellung eines Moleküls von konstantem Umfang feststellen müssen, und das uns damit die Besonderheiten des „hochmolekularen“ oder besser gesagt des „übermolekularen“ Zustandes der Proteine vor Augen führt.

Der feste Zustand ist ein übermolekularer. Er läßt sich nur bei solchen Stoffen mit molekularen Zustandsformen in Verbindung bringen, welche sich molekular-dispers auflösen, welche schmelzen oder verdampfen. Darum spricht man häufig auch bei festen Stoffen schlecht-hin von ihrem Molekulargewicht, denkt dabei aber an das Molekulargewicht nach dem Auflösen oder Verdampfen.

Bei Stoffen, welche den übermolekularen Zustand besonders hartnäckig festhalten — wir nennen sie hochmolekular —, bedarf es zur molekularen Aufteilung der Einführung von Substituenten oder anderer energischer Eingriffe. Je nach der Natur des eingreifenden Stoffes muß auch hier, wie wir gesehen haben, das Ergebnis schwanken. Würde man bei unseren hochmolekularen Aminosäureanhydriden aus dem Auftreten eines Tetrapeptids unter den Spaltprodukten von $(C_6H_8O_2N_2)_x$ den Schluß ziehen, daß schon ursprünglich im festen Stoff $(C_6H_8O_2N_2)_x$ eine Peptidkette aus vier Aminosäuren vorhanden sein muß, und daß Piperazinringe am Aufbau nicht maßgebend beteiligt sein können, so würde man durch die glatte Überführung von $(C_6H_8O_2N_2)_x$ in Alanin-anhydrid bei der katalytischen Hydrierung von der Fehlerhaftigkeit eines solchen Schlusses überzeugt. Bei Stoffen, die nur in hochmolekularem Zustand bekannt sind, oder die in übermolekularem Zustand zur Untersuchung kommen, kann die Aufteilung mittels eingreifender Chemikalien in kleinere Bruchstücke häufig kein zutreffendes Bild davon geben, in welcher Zahl und auf welche Weise die Bausteine im hochmolekularen Gebilde vereinigt waren. Durch diese Erkenntnis wird leider ein wichtiges Hilfsmittel der Strukturchemie hochmolekularer Stoffe in seiner Brauchbarkeit stark eingeschränkt.

Die Proteine Gelatine, Fibroin und Gliadin, die man lange Zeit als Typen hochmolekularer Stoffe angesehen hat, zeigen uns, daß man auch solche Stoffe bei Auffindung geeigneter Lösungsmittel öfters in molekular-disperse Aufteilung überführen kann. Der hochmolekulare Zustand ist keine charakteristische Strukturkonstante, welche bestimmten Stoffen und ihren Derivaten unter allen Umständen eigentümlich bleibt, sondern lediglich eine Zustandsform, welche außer von dem untersuchten Stoff von den physikalischen Versuchsbedingungen und den einwirkenden Chemikalien abhängt.

Für die Chemie der Proteine ergibt sich aus unseren Versuchen, daß die Auffindung von Tetrapeptiden und Polypeptiden unter ihren Spaltprodukten noch keineswegs erweist, daß derartige Ketten im Protein schon vorhanden waren¹³⁾; umgekehrt kann ihre Auffindung nicht

mehr als Grund angeführt werden gegen die Behauptung, daß die Proteine aus Piperazinringen aufgebaut seien; freilich handelt es sich dabei jedenfalls nicht um 2,5-Diketopiperazine in ihrer gewöhnlichen Form, sondern um isomere Formen, die eine ausgesprochene Tendenz zu übermolekularem Affinitätsausgleich haben.

Unter diesen Umständen wird man auch keinen Anstoß mehr daran nehmen, daß die gewöhnlichen Diketopiperazine von proteolytischen Fermenten nicht angegriffen werden; denn wir haben ja gerade an unseren Versuchen gesehen, daß der Abbau der übermolekularen Formen isomerisierter Diketopiperazine durchaus nicht über die echten Diketopiperazine als Zwischenprodukte zu führen braucht. Man kann sich vielmehr sehr wohl vorstellen, daß bei der Proteolyse durch gewisse Fermente, ähnlich wie bei unsern Salzsäurehydrolysen, zu nächst ein Zerschlagen des übermolekularen Gebildes in Polypeptide erfolgt, die dann durch andere Fermentkomplexe weiter aufgeteilt werden. Wichtig wird für die künftige Forschung die Tatsache sein, daß unsere künstlichen Isodiketopiperazine sich gegen Säuren und Alkalien so ganz verschieden verhalten. Vermutlich wird dieser Unterschied bei der verschiedenen Wirkung peptischer und tryptischer Fermente eine gewisse Rolle spielen.

Nachdem nunmehr alle prinzipiellen Bedenken gegen das Vorkommen von übermolekularen Isodiketopiperazinstrukturen in den Proteinen aus dem Weg geräumt sind, und nachdem die experimentelle Umwandlung von einfachen Diketopiperazinen in übermolekulare Gebilde durchgeführt ist, die in mancher Hinsicht den Proteinen ähnlich sind, muß ich auf einen Unterschied zwischen unseren Kunstprodukten und den Proteinen hinweisen. Unsere Kunstprodukte sind aus nur zwei Aminosäureradikalen aufgebaut, während die natürlichen Proteine einen großen Reichtum an verschiedenen Aminosäureradikalen aufweisen. Diese Mannigfaltigkeit der Bauelemente hat man bisher als unvereinbar mit der Gitterstruktur angesehen, und man hat für die kristallisierten Anteile der Proteine eine ähnliche Einheitlichkeit gefordert, wie bei unseren Kunstprodukten. Ich zweifle aber, ob diese Forderung ganz berechtigt ist, erwarte vielmehr, daß hier die Anwendung und Erweiterung unserer Kenntnisse von Mischkristallen einen fruchtbaren Boden finden und weitere Aufklärung bringen wird. Ob die Anwesenheit und Wechselwirkung der verschiedenen Aminosäuretypen notwendig ist, um jene Stabilität des übermolekularen Gefüges zu erzeugen, die wir bei unseren Kunstprodukten durch die Mitwirkung der Methylengruppe erreicht haben, das müssen erst unsere künftigen Versuche erweisen.

Die große Einfachheit unseres Versuchsmaterials hat aber jedenfalls für manche theoretischen Studien ihre entschiedenen Vorteile. Das gilt z. B. für die Bearbeitung der Probleme des Gerbens und des Färbens. Übersichtliches Versuchsmaterial wird hier eindeutiger Antworten ermöglichen. Unsere kristallisierten Isodiketopiperazine sind hierfür schon recht geeignet, denn sie besitzen, im Gegensatz zu den meisten Polypeptiden und zu den gewöhnlichen, echten Diketopiperazinen, ein ausgesprochenes Adsorptionsvermögen für Farbstoffe und Gerbstoffe. Sie gleichen also auch hierin den natürlichen Proteinen. [A. 163.]

molekularen Proteins ausgedeutet werden. Ähnliche Folgerungen gelten für Abbau- und Umwandlungsprodukte hochmolekularer Kohlenhydrate, des Kautschuks und anderer übermolekularer Gebilde.

¹³⁾ Konsequenterweise kann darum die Auffindung kleiner Mengen Diketopiperazine bei der Säurehydrolyse nicht ohne weiteres als Beweis für eine Diketopiperazinstruktur des über-