

## Die automatische Titration

Der Fortschritt der Elektrotechnik hat alte Träume des Analytikers von neuem aufleben lassen und sie sogar verwirklicht: Es sind Geräte erstellt worden, mit deren Hilfe durch Betätigung eines Knopfes eine Analyse gestartet werden kann, die dann selbsttätig bis zu Ende ausgeführt und gleichzeitig registriert wird. Es sind darüber hinaus Einrichtungen konstruiert worden, die unter Zuhilfenahme elektrochemischer Beziehungen die automatische Überwachung und Regelung ablaufender Prozesse ermöglichen und in diesem Zusammenhang z. T. wenigstens ebenfalls als automatische Titrationsverfahren angesprochen werden können. Einige Beispiele mögen dies illustrieren:

Es liegt nahe, daß die Automatisierung von Analysen bei elektrolytischen Titrationsverfahren verhältnismäßig einfach gelingt, insbesondere da hierbei die mechanische Regelung eines Zuflusses aus einer Bürette entfällt. Die Abschaltung des Elektrolysestromes geschieht automatisch über ein Relaisystem, sobald eine bestimmte, zuvor einstellbare Spannung an einer Hilfskette angezeigt wird. Gleichzeitig wird die Zeit automatisch gestoppt. Wird stets die gleiche Stromstärke verwandt, dann genügt sogar lediglich die Zeitmessung, d. h. der Zeitmesser kann direkt in Äquivalenzen geeicht sein. *DeFord*<sup>58</sup>) hat in dieser Weise z. B. absolut 1 mVal Säure in 150 ml auf 2–3% genau titriert. Wird vorgesehen, daß die Äquivalenzpunktsanzeige mittels Glaselektrode hinreichend verstärkt werden kann (Umwandlung in Wechselspannung mittels Vibrationskonden-

<sup>58</sup>) D. DeFord, C. J. Johns u. J. N. Pitts, *Analyst. Chemistry* 23, 941 [1951].

sator, Verstärkung und Gegenkopplung einer Kompen-sationsspannung), dann sind auch übliche Titrationsverfahren durch Hilfsmotore betätigten Regelbüretten<sup>59</sup>) möglich und es können gleichzeitig Titrationskurven registriert werden, die in ihrer Genauigkeit coulometrischen Titrationsverfahren nicht nachstehen<sup>60</sup>). Das gleiche gilt für Redoxtitrationen, deren Äquivalenzpunktsanzeige ebenfalls mittels Hilfskette möglich ist: 3–4 mg Eisen in 5 ml sind von *Wise*<sup>61</sup>) in einer automatischen Apparatur mit Cersulfat oder Kaliumpermanganat auf 1% genau bestimmt worden.

Es erübrigt sich, weitere Beispiele anzuführen. Seitdem die Zellspannung auch hochempfindlicher Ketten hinreichend verstärkt werden kann und ohne Belastung der Kette auch zu Schaltvorgängen herangezogen wird, hat sich die Verwendung von Hilfsketten als Kernstück zur Steuerung und damit zur automatischen Titration vorzüglich bewährt und zur Konstruktion mannigfaltigster Geräte Anlaß gegeben. Auch ist die Automatisierung naturgemäß nicht auf rein elektrochemische Analysen beschränkt geblieben. Sie ist im Begriff, sich in noch unabschbarer Entwicklung ein überaus weites Anwendungsbereich zu erobern<sup>62</sup>). Wieweit diese Mechanisierung von Analysen einen wissenschaftlichen Fortschritt bringen kann, muß allerdings erst die Zukunft beweisen.

Eingeg. am 20. Februar 1953 [A 487]

<sup>59</sup>) J. J. Lingane, ebenda 20, 285 [1948] u. 21, 497 [1949]. A. Juliard u. J. van Cakenbergh, *Analyst. Chim. Acta* 2, 542 [1948].

<sup>60</sup>) K. A. Kraus, R. W. Hohnberg u. C. J. Borkowski, *Analyst. Chemistry* 22, 341 [1950]. C. F. Jacobsen u. J. Leonis, C. R. Trav. Lab. Carlsberg, Ser. Chim. 27, 333 [1951].

<sup>61</sup>) E. N. Wise, *Analyst. Chemistry* 23, 1479 [1951].

<sup>62</sup>) Vgl. zusammenfassende Ref. G. D. Patterson, Jr. u. M. G. Mellon, ebenda 23, 101 [1951]; 24, 131 [1952].

## Zuschriften

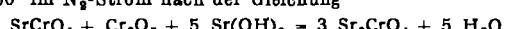
### Über Verbindungen anomaler Wertigkeit von Chrom, Mangan, Eisen und Kobalt<sup>1)</sup>

Von Prof. Dr. SCHOLDE R

Institut für Anorganische Chemie der TH. Karlsruhe

Bei diesen Untersuchungen entspricht die „Wertigkeit“ der Zahl der vom Metallatom abgegebenen Elektronen; die Bestimmung der Oxydationsstufe geschah jodometrisch. Der Begriff der „anomalen“ Wertigkeit kann einerseits von der Elektronenkonfiguration aus, andererseits auf Grund der experimentellen Erfahrungen diskutiert werden. Für die Darstellung der Verbindungen sind Erdalkalihydroxometallate als Ausgangsstoffe besonders geeignet. In diesem Zusammenhang wurden die Hydroxosalze  $\text{Ba}_3[\text{Cr}(\text{OH})_6]_2$  und  $\text{Ba}_3$ - bzw.  $\text{Sr}_3[\text{Fe}(\text{OH})_6]_2$  neu dargestellt.

Erdalkalichromate (IV). Läßt man ein Gemisch von  $\text{Ba}_3[\text{Cr}(\text{OH})_6]_2$  und  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  in reinstem  $\text{N}_2$  bei etwa 900° reagieren, so bildet sich leuchtend grünes Bariumorthochromat(IV),  $\text{Ba}_3\text{CrO}_4$ . Die Oxydation von Cr(III) zu Cr(IV) wird durch den bei der Reaktion frei werdenden  $\text{H}_2\text{O}$ -Dampf bewirkt; der gleichzeitig entstehende Wasserstoff kann quantitativ erfaßt werden. Die analoge Sr-Verbindung  $\text{Sr}_2\text{CrO}_4$  ist auf diesem Wege nicht erhältlich. Ihre Darstellung gelingt durch Symproportionierung bei 900° im  $\text{N}_2$ -Strom nach der Gleichung



Verwendet man überschüssiges  $\text{Sr}(\text{OH})_2$ , so kann dieses nach Beendigung der Reaktion durch Methanol quantitativ entfernt werden.  $\text{Ba}_3\text{CrO}_4$  setzt sich bei 1000° C mit einem weiteren Mol  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  unter Bildung der Verbindung  $\text{Ba}_8\text{CrO}_6$  um, während dieser Verbindungstyp mit Strontium nicht nachgewiesen werden konnte.

Erdalkalichromate (V). Die tert. Chromate(V) des Bariums und Strontiums  $\text{Ba}_3(\text{CrO}_4)_2$  bzw.  $\text{Sr}_3(\text{CrO}_4)_2$  erhält man als blau-schwarze, mikrokristalline Pulver bei der thermischen Umsetzung von Erdalkalichromat(IV) mit der berechneten Menge Erdalkalikarbonat, -Hydroxyd bzw. -Oxyd im  $\text{N}_2$ -Strom (Temp. 800° bis 1000° C). Das Röntgendiagramm von  $\text{Ba}_3(\text{CrO}_4)_2$  ist mit dem von  $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$  weitgehend identisch. Die mit  $\text{Ba}_3(\text{CrO}_4)_2$  von W. Klemm-Münster durchgeführte magnetochemische Messung bestätigte ausgezeichnet die 5-Wertigkeit des Chroms in den angeführten Verbindungen. Setzt man die Chromate(VI) des Bariums

und Strontiums unter geeigneten Bedingungen im Stickstoff-Strom mit überschüssigem  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  bzw.  $\text{Sr}(\text{OH})_2$  um, so ist es möglich, Chromate(V) vom Typus des Hydroxylapatits zu erhalten, z. B.  $\text{Ba}_6(\text{CrO}_4)_3\text{OH}$ . Das überschüssig vorhandene Erdalkalihydroxyd bzw. -Oxyd kann durch Extraktion mit Methanol entfernt werden. Die Identifizierung dieses Hydroxyl-Chromapatits wurde nicht nur analytisch, sondern vor allem auch röntgenographisch ausgeführt.

Manganate(V). Die Alkalimanganate(VI) des Natriums und Kaliums wurden zunächst sehr rein dargestellt; bei der Untersuchung der thermischen Zersetzung von  $\text{K}_2\text{MnO}_4$  ergab sich, daß dabei vorzugsweise nach Maßgabe des vorhandenen Kaliums Kaliummanganat(V)  $\text{K}_3\text{MnO}_4$  entsteht, neben höherem Manganoxyd und wenig  $\text{K}_2\text{MnO}_5$ . Entsprechend können die reinen, wasserfreien Alkalimanganate(V)  $\text{K}_3\text{MnO}_4$  und  $\text{Na}_3\text{MnO}_4$  thermisch aus Alkalimanganat(VI) und Alkalihydroxyd oder  $\text{MnO}_2$  und Alkalihydroxyd im Sauerstoff-Strom als dunkelgrüne, mikrokristalline Pulver dargestellt werden. Die Untersuchungen über die thermische Zersetzung der Alkalimanganate(VI) und die thermische Darstellung der Alkalimanganate(V) lieferten gleichzeitig ein klares Bild der Vorgänge bei der technischen Manganatschmelze. Bei der üblichen Schmelze mit Kaliumhydroxyd bildet sich meist ein Gemisch von Kaliummanganat(VI) und Kaliummanganat(V). Die vollständige Überführung von Braunstein in Kaliummanganat(VI) gelingt nur bei Anwesenheit von Wasserdampf, wie schon die eingehenden Untersuchungen H. J. Schlesinger und Mitarbeitern<sup>2)</sup> gezeigt haben. Unter entsprechenden Versuchsbedingungen kann auf diesem Wege auch reines Kaliummanganat(V) gewonnen werden, das durch thermische Behandlung mit feuchtem  $\text{O}_2$  quantitativ in Manganat(VI) + KOH übergeführt werden kann. Dagegen ist es nach den bisherigen Versuchen kaum möglich, bei der entsprechenden Natriumhydroxyd-Schmelze Manganat(VI) zu erhalten; vielmehr bildet sich stets Natriummanganat(V), das dann bei der Laugung der Schmelze in Natriummanganat(VI) und Braunstein disproportioniert.

Smaragdgrünes Bariummanganat(V) bildet sich leicht, wenn ein Gemisch von Manganoxyd + Bariumhydroxyd bei 700° bis

<sup>1)</sup> H. J. Schlesinger, R. D. Mullinix u. S. Popoff, *Ind. Engng. Chem.* 11, 317 [1919]. H. J. Schlesinger, V. T. Jackson u. E. E. Cordrey, ebenda 16, 53 [1923].

<sup>2)</sup> Vgl. auch W. Klemm, diese Ztschr. 83, 396 [1951].

900 °C mit O<sub>2</sub> oxydiert wird. Das ebenfalls grüne Strontiummanganat(V) konnte thermisch nur unter Verwendung des Hydroxosalzes Sr<sub>2</sub>[Mn(OH)<sub>6</sub>] bei 250° bis 350 °C erhalten werden. Beide Verbindungen können im übrigen auch aus wässriger Lösung durch Reduktion von Manganat oder Permanganat mit Äthanol im Erdalkalihydroxydösung dargestellt werden.

Ferrate (IV). Zu Ferraten(IV) gelangt man entweder durch thermische Zersetzung von Ferraten(VI) oder durch Oxydation geeigneter Eisen-(III)-Verbindungen bei Gegenwart von Ba(OH)<sub>2</sub> bzw. Sr(OH)<sub>2</sub> im O<sub>2</sub>-Strom. In reiner Form wurden die Metaferrate Ba<sub>2</sub>FeO<sub>3</sub> und Li<sub>2</sub>FeO<sub>3</sub> und die Orthoferrate Ba<sub>2</sub>FeO<sub>4</sub> und Sr<sub>2</sub>FeO<sub>4</sub> als schwarze mikrokristalline Pulver erhalten<sup>3)</sup>. Ba<sub>2</sub>FeO<sub>4</sub> reagiert mit einem Mol Ba(OH)<sub>2</sub> weiter unter Bildung von Ba<sub>3</sub>FeO<sub>5</sub>.

Cobaltate (IV). Die Reihe Ba<sub>2</sub>TiO<sub>4</sub>, Ba<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>, Ba<sub>2</sub>FeO<sub>4</sub> findet ihre Fortsetzung in der thermisch ebenfalls leicht zugänglichen Verbindung Ba<sub>2</sub>CoO<sub>4</sub><sup>4)</sup>, die – wiederum analog – mit Ba(OH)<sub>2</sub> unter Bildung von Ba<sub>3</sub>CoO<sub>5</sub> reagiert.

Die hohe thermische Beständigkeit der Chromate(IV) und (V), der Manganate(V), Ferrate(IV) und Kobaltate(IV) spricht durchaus dagegen, daß man diese Wertigkeitsstufen als „anomal“ bezeichnet. Besonders deutlich wird dies bei den Manganaten(V), die thermisch weit beständiger sind als die Manganate(VI). Für die Realisierung dieser Wertigkeitsstufen ist wesentlich, daß den entsprechenden instabilen Oxyden der geeignete Reaktionspartner angeboten wird. Es handelt sich also um die Bildung stabiler Oxo-Salze mit Barium bzw. Strontium als Kation.

Es wurden bearbeitet: Die Chromate(IV) von Dr. G. Sperka, Chromate(V) von Dipl.-Chem. H. Suchy, Alkalimanganate(V) von Dipl.-Chem. H. Waterstradt, D. Fischer und H. J. Stöcker, die Erdalkalimanganate(V) von Dr. B. Zorn, die Ferrate(IV) von Dipl.-Chem. W. Zeiss, die Kobaltate(IV) von Dipl.-Chem. H. Weller.

Eingeg. am 22. April 1953 [Z 62]

## Über den Wirkungsmechanismus des Thrombins

Von Dr. M. FRIMMER

Maz-Planck-Institut für Chemie, Mainz

Das Gerinnungsferment des Blutes wird als spezifische Polypeptidase aufgefaßt<sup>5)</sup>. Unter den Fermenten dieser Klasse sind Beispiele bekannt, bei denen die prosthetische Gruppe metallhaltig ist. Es erscheint lohnend, auch beim Thrombin nach einer Metallkomponente zu suchen. Als Ausgangsprodukt diente das sehr aktive Handelspräparat *Topostasin-Röche*. Bei der spektralanalytischen Untersuchung der Asche findet man alle im Blutserum enthaltenen Spurenelemente, so daß ein bes. Anhaltspunkt für ein aktivierendes Metall durch die chemische Analyse nicht gegeben ist. Deshalb wurden Hemmungsversuche ausgeführt. Als Testobjekt dienten jeweils 10 Einheiten Thrombin und 2,5 mg Fibrinogen (Behring). Bestimmt wurde die Gerinnungszeit mit und ohne Zusatz abgestufter Mengen Hemmsubstanz. Nach einer Eichkurve wurden die Gerinnungszeiten auf die nach Zugabe der Hemmsubstanz noch erhaltenen Thrombin-Einheiten umgerechnet. Um vergleichbare Werte zu erhalten, werden in der Tabelle diejenigen Endkonzentrationen in Molarität angegeben, die zu einer 50 proz. Hemmung notwendig sind.

Hemmstoff	Molar
Diamino-äthylen-tetraessigsäure(Di-Natriumsalz)	3,4·10 <sup>-5</sup>
Nirilo-triessigsäure (bez. auf freie Säure)	4,5·10 <sup>-5</sup>
Diäthyl-thiocarbamat	3,4·10 <sup>-4</sup>
Kaliumnatrium-Polyphosphat – Tammannsches Salz (berechnet als KNa(PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> )	4,0·10 <sup>-5</sup>
Histamin	1,5·10 <sup>-5</sup>
Kaliumcyanid	4,4·10 <sup>-4</sup>
Kaliumrhodanid	1,2·10 <sup>-2</sup>
Cystein	1,0·10 <sup>-2</sup>
Natriumthiosulfat	6,7·10 <sup>-3</sup>
Natriumfluorid	1,3·10 <sup>-1</sup>
Natriumoxalat	1,9·10 <sup>-1</sup>
Natriumcitrat	9,4·10 <sup>-3</sup>
Phenylnitroso-hydroxylamin (Ammoniumsalz)	2,0·10 <sup>-3</sup>
Kaliumpermanganat	1,0·10 <sup>-5</sup>

Alle Werte beziehen sich auf eine Inkubation des Thrombins von 1 min. Alle Lösungen wurden auf pH 7 eingestellt. Einleiten von CO in die Fermentansätze beeinträchtigt die Aktivität nicht. Hingegen tritt nach H<sub>2</sub>S eine totale Inaktivierung auf, die nach Durchleiten von Luft reversibel ist. Die Hemmung mit Kaliumpermanganat nimmt beim Stehenlassen des Ansatzes zu. Sie kann durch Fe<sup>3+</sup>-Zusatz rückgängig gemacht werden. Beim Ausschütteln mit Dithizon-haltigem CCl<sub>4</sub> tritt keine Inaktivierung ein. Der gesuchte Aktivator ist nicht dialysabel.

<sup>5)</sup> R. Scholder, Z. Elektrochem. 56, 879 [1952].

<sup>6)</sup> Vgl. auch Dissertation: G. Arnoldy, Marburg 1951.

<sup>7)</sup> F. R. Bettelheim u. L. Lorand, II. Internat. Kongreß für Biochemie Paris 1952; vgl. diese Ztschr. 64, 653 [1952].

Versuche, durch Zusätze von Metallionen eine Aktivierung des Gerinnungsfermentes zu erreichen, wurden mit je 1 Einheit Thrombin und 2,5 mg Fibrinogen vorgenommen. Unter den biologisch bekannten Metallaktivatoren waren nur Fe<sup>3+</sup> (nicht Fe<sup>2+</sup>) und Ca wirksam.

Aus den vorliegenden Untersuchungen läßt sich mit einiger Sicherheit schließen, daß das Thrombin als prosthetische Gruppe ein Metallion trägt. Die meisten Hemmsubstanzen, vorwiegend die hochwirksamen sind typische Komplexbildner oder Oxydationsmittel. Bei den Hemmungen durch Komplexbildner muß man aus der Form der Hemmkurven eine Konkurrenzreaktion annehmen. Die Aktivierungsversuche sowie die durch Fe<sup>3+</sup> regenerierbare Hemmung durch Oxydationsmittel und die reversible Reaktion mit H<sub>2</sub>S scheinen dafür zu sprechen, daß es sich bei dem gesuchten Aktivator um zweiwertiges Eisen handelt.

Die Versuche werden fortgeführt. Eine ausführliche Veröffentlichung folgt an anderer Stelle.

Ich danke Herrn Prof. Dr. F. Strassmann für die freundliche Unterstützung der Versuche und für wertvolle Anregungen.

Eingeg. am 21. April 1953 [Z 61]

## Über den fermentativen Einbau biogener Amine in Proteine

In vivo- und in vitro-Versuche mit <sup>14</sup>C radioaktivem Mescalin und <sup>14</sup>C radioaktivem  $\beta$ -Phenyläthylamin

Von Dr. WOLFRAM BLOCK

Aus dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Abt. für klinische Psychiatrie und Konstitutionsforschung, Marburg/Lahn.  
(Leiter: Dr. B. Patzig)

Nachdem wir den Einbau von Mescalin in das Protein der Mäuseleber in vivo gefunden hatten<sup>1, 2)</sup>, stellten wir die Arbeitshypothese auf, daß die durch Mescalin beim Menschen ausgelösten Halluzinationen durch das Mescalinprotein bewirkt werden könnten (Modellversuche zum Schizophrenieproblem). Der Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Halluzinationen verliefen konkordant mit der Bildung, dem Höhepunkt und dem Abbau von Mescalinprotein.

In Fortführung der Versuche wurde der fermentative Ablauf der Bildung von Amin-Proteinverbindungen in vitro sichergestellt.

Überraschenderweise konnte in keinem Versuch nachgewiesen werden, daß Kathepsine diese Reaktion katalysieren, wie es nach den Untersuchungen von Fruton und seiner Schule<sup>3)</sup> wahrscheinlich gewesen wäre. Die Autoren fanden, daß Kathepsin-C Umanidierungen an Peptiden katalysiert. Zum mindesten sind Kathepsine alleine nicht imstande, den Einbau von Aminen in Proteine zu vollziehen.

Durch geeignete Aktivatoren gelang es, den Einbau um Zehnerpotenzen gegenüber den in vivo-Versuchen zu steigern. Jedoch war dies erst möglich nach Inaktivierung eines hauptsächlich in den Mitochondrien und Mikrosomen vorhandenen Hemmfaktors wahrscheinlich eiweißartiger Natur.

Man kann hieraus sowie aus der Art der angewandten Aktivatoren und Hemmstoffe schließen, daß der Einbau von Aminen in Proteine anderen Reaktionsmechanismen folgen muß als der Einbau von Aminosäuren, wie er von zahlreichen amerikanischen Autoren<sup>4)</sup> durchgeführt wurde. Beim Übergang von in vivo- zu in vitro-Versuchen konnte im Verhältnis zu uns nur eine geringfügige Steigerung des Einbaues erreicht werden.

Der lebende Organismus scheint gegen eine derartige Veränderung seines Proteins durch Aminen weitgehend geschützt zu sein, so daß sie normalerweise nicht eintreten wird. Wahrscheinlich können nur Amine mit Proteinen verbunden werden, die in dem betreffenden Organismus nicht gebildet werden und für die Aminoxydase in ausreichender Menge nicht bereitstehen.

Dies folgt aus Versuchen mit von uns synthetisiertem <sup>14</sup>C- $\beta$ -Phenyläthylamin, das mit Sicherheit entgegen dem Mescalin im intermediären Eiweißstoffwechsel des Säugers auftritt. In vivo konnte bei der Maus kein Einbau in Leberprotein nachgewiesen werden, da die betreffende Aminoxydase den für den Organismus sehr giftigen Stoff so schnell in Phenyllessigsäure umwandelt, daß schon nach 30 min nur noch Spuren des Ausgangsstoffes in den

<sup>1)</sup> W. Block u. K. Block, diese Ztschr. 64, 166 [1952].

<sup>2)</sup> W. Block, K. Block u. B. Patzig, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 291, 119 [1952].

<sup>3)</sup> M. E. Jones, W. R. Hearn, M. Fried u. J. S. Fruton, J. biol. Chemistry 195, 645 [1952].

<sup>4)</sup> H. Borsig, C. L. Deasy, A. J. Haagen-Smit, G. Keighley u. P. H. Lowy, J. biol. Chemistry 179, 689 [1949]. E. A. Peterson u. D. M. Greenberg, ebenda 194, 359 [1951]. P. Siekevitz, ebenda 195, 549 [1952]. S. Kit u. D. M. Greenberg, ebenda 194, 377 [1951].