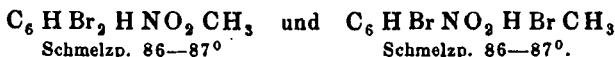
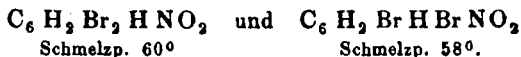


nitrobenzole, ihrer Structur nach ein und demselben Typus angehörig, dar; ich erhielt zwei Dibromnitrotoluole, die in ihren Eigenschaften nur geringe Unterschiede zeigten.



| Xylidine                         | $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{HCH}_2\text{NH}_2$ | $\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2\text{HNH}_2$                           | $\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)\text{HNH}_2\text{CH}_3$       |
|----------------------------------|--|---|--|
| Siedepunkt . . . .               | 212°   | 215°  | 220—221°   |
| Schmelzpunkt des Acetylyds . . . | 127°   | 131—132°  | 138—139°   |
| Zusammensetzung d. sauren Salzes | $\text{C}_8\text{H}_9\text{NH}_2\text{HCl}$              | $\text{C}_8\text{H}_9\text{NH}_2\text{HCl} + \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ | $\text{C}_8\text{H}_9\text{NH}_2\text{HCl} + \text{H}_2\text{O}$ |

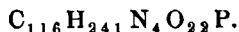
**302. Arthur Gamgee u. Ernst Blankenhorn: Ueber Protagon.**  
(Eingegangen am 18. Juni; verlesen in der Sitzung von Hr. A. Pinner.)

Im Jahre 1865 veröffentlichte Hr. Oscar Liebreich eine Abhandlung über eine von ihm in der Gehirnsubstanz entdeckte, phosphorhaltige Verbindung, der er den Namen Protagon (*πρωταγος*) gab<sup>1)</sup>.

Er stellte diesen Körper folgendermaassen dar: Einem Thiere wurde die Carotis geöffnet und das Blut entzogen, dann, um letzteres vollständig zu entfernen, Wasser durch die Blutgefässe des Gehirns geleitet. Das von den Häuten befreite Gehirn wurde in einem Mörser zerrieben, mit Aether und Wasser bei 0° C. geschüttelt, die sich ausscheidende Flüssigkeit abgezogen und das Verfahren des Ausziehens mehrere Male wiederholt. Nachdem die Gehirnsubstanz durch Filtration von Aether und Wasser getrennt worden, wurde dieselbe mit 85 pCt. Alkohol bei 45° C. digerirt und heiss filtrirt. Beim Erkalten auf 0° C. schied sich aus der Lösung ein reichlicher flockiger Niederschlag aus, der auf einem Filter gesammelt und mit kaltem Aether so lange ausgewaschen wurde, bis im Filtrat kein Cholesterin mehr nachweisbar war, worauf der unlösliche Rückstand im Vacuum getrocknet wurde. Zum Umkrystallisiren verwendete Liebreich Weingeist von 45° C., filtrirte und liess möglichst langsam erkalten. Hierbei schied sich das Protagon in mikroskopischen Nadeln ab, die je nach dem Concentrationsgrade der Flüssigkeit geringe Abweichungen in Anordnung und Form zeigen.

<sup>1)</sup> Oscar Liebreich: Ueber die chemische Beschaffenheit der Gehirnschubstanz. Ann. Chem. Pharm. 134, 29—44.

Liebreich führte eine Reihe von Analysen dieses Körpers aus und berechnete aus den Resultaten derselben für Protagon die Formel



|           | Berechnet | Gefundenes Mittel |
|-----------|-----------|-------------------|
| $C_{116}$ | 67.21     | 66.74             |
| $H_{241}$ | 11.59     | 11.74             |
| $N_4$     | 2.70      | 2.80              |
| $O_{22}$  | 17.00     | 17.49             |
| P         | 1.50      | 1.23.             |

Nach Liebreich ist Protagon schwer löslich in kaltem, leichter in warmem Alkohol und Aether. In alkoholischer Lösung scheint es bei höherer Temperatur als  $45^{\circ}C$ . zersetzt zu werden. Mit Wasser quillt es gelatinös auf und bildet schliesslich damit eine opake Lösung. Ferner fand Liebreich, dass es sich in warmem Eisessig ebenfalls löst und daraus beim Erkalten krystallinisch wieder ausscheidet. Mit einer Barythydratlösung gekocht, zersetzt sich Protagon in Glycerinphosphorsäure, Fettsäuren, aus welchen Liebreich Stearinsäure abschied, und eine von ihm Neurin genannte Base, deren Platinverbindung er die Formel  $C_5H_{14}NCl_3Pt$  gab. Diese Base wurde später als identisch mit jener befunden, welche Strecker aus der Galle abschied und Cholin nannte.

Trotz der grossen Genauigkeit, mit der Liebreich seine Untersuchungen ausgeführt, wurde später von Diaconow, Hoppe-Seyler und Thudichum die Existenz des Protagon als chemische Verbindung angefochten. Fast allgemein wurde dasselbe in Folge dessen als die Mischung eines phosphorhaltigen Körpers, des sogenannten Lecithins mit einem phosphorfreien, Cerebin genannten, angesehen und als Beweis dieser Ansicht angeführt, dass der Phosphorgehalt des Protagon durch Behandlung desselben mit Aether sich verringert. Doch geben Diaconow, sowie Hoppe-Seyler zu, dass der Phosphor sehr fest an der Substanz haftet und nur bis zu einem gewissen Grade derselben entzogen werden kann, wogegen Thudichum behauptet, durch häufiges Ausziehen mit Aether ganz phosphorfreies Cerebrin erhalten zu haben. Nach Diaconow enthält Protagon nach vollständiger Erschöpfung mit Aether nur noch 1 pCt. Phosphor, was nach unseren und auch Liebreich's Analysen nahezu dem Phosphorgehalt der chemisch reinen Substanz entspricht.

Es ist nicht unsere Absicht, uns in dieser Abhandlung auf eine eingehende Kritik der bis jetzt überöfentlichten Untersuchungen und der hieraus gezogenen Schlüsse einzulassen. Vielmehr wollen wir uns hier damit begnügen, einige Thatsachen folgen zu lassen, die es uns als unmöglich erscheinen lassen, den Ansichten Diaconow's und Hoppe-Seyler's über Protagon beizupflichten.

Liebreich beschrieb das Protagon als einen weissen, nicht hygroskopischen Körper, welcher bei richtiger Behandlung krystallisirt erhalten werden kann, welche Beschreibung sich nach unseren Erfahrungen auch als vollständig richtig erwiesen hat.

Cerebrin ist ein höchst unvollkommen bekannter Körper, der von seinem Entdecker durch Kochen von Gehirn mit Barythydrat erhalten wurde <sup>1)</sup>. Mit welchem Recht derselbe indess als ein ursprünglicher Bestandtheil der Gehirnssubstanz und nicht als ein Zersetzungsprodukt derselben angesehen wird, wollen wir hier nicht näher untersuchen. Uns scheint diese Annahme nicht wahrscheinlich! Hoppe-Seyler beschreibt Cerebrin als ein leichtes, weisses, sehr hygroskopisches Pulver <sup>2)</sup>.

Das Lecithin wird von Diaconow selbst als ein gelblich weisser, wachsartiger, sehr hygroskopischer Körper beschrieben <sup>3)</sup>. Ist es nun nicht im höchsten Grade befremdend, dass ein Gemenge dieser zwei, gewöhnlich amorphen, sehr hygroskopischen Körper eine krystallisirbare, weisse und absolut nicht hygroskopische Substanz sein soll, was genau der Fall sein müsste, wenn Diaconow's Hypothese richtig wäre!

Schon im Jahre 1877 führte der eine von uns in Gemeinschaft mit Hrn. Larmuth erneuerte Untersuchungen über das Protagon aus, die, so weit dieselben ausgedehnt wurden, vollständig befriedigend ausfielen. Trotzdem schien es uns, um eine bestimmte Ansicht über die Natur des Protagons zu gewinnen, geboten, diese vorläufigen Untersuchungen noch bedeutend auszudehnen und hauptsächlich eine grössere Anzahl Bestimmungen sämmtlicher im Protagon enthaltenen Elemente zu machen. Hiermit sind wir nun kürzlich zu Ende gekommen und erlauben uns, bevor wir die Zersetzungsprodukte des genannten Körpers studiren, die erhaltenen Resultate zu veröffentlichen.

#### Darstellungsmethode für Protagon.

Anfangs verfolgten wir zur Darstellung von Protagon genau Liebreich's Methode in all ihren Einzelheiten, und blieben schliesslich, nach mehrfachen kleinen Abänderungen derselben, bei folgender vereinfachter Darstellungsmethode stehen.

<sup>1)</sup> Dr. Wilhelm Müller. „Ueber die chemischen Bestandtheile des Gehirns.“ Zweite Abhandlung. Ann. Chem. Pharm. 105, 361.

<sup>2)</sup> „Auf diese Weise dargestellt, bildet das Cerebrin ein leichtes, weisses, sehr hygroskopisches Pulver etc.“ Hoppe-Seyler, Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. 3. Aufl. S. 169.

<sup>3)</sup> Das feine Lecithin stellt eine gelblich weisse, wachsartige, in dünner Schicht ausgebreitet, seidenglänzende, sehr hygroskopische Masse dar.“ Diaconow „Ueber die chemische Constitution des Lecithins.“ Centralblatt f. med. Wissensch. 1868, S. 2.

Ganz frisches, von Blut und Häuten möglichst vollständig befreites und verkleinertes Gehirn wurde während etwa 10—12 Stunden in einem grossen Incubator, der beständig auf 45° erhalten wurde, mit 85 pCt. Alkohol digerirt, heiss filtrirt und die ungelöste Gehirnschubstanz mit neuen Mengen Alkohol behandelt. Das Verfahren wurde 4—5 mal, oder auch so lange wiederholt, als sich beim Abkühlen des Filtrats auf 0° C. noch ein gelblich weisser, flockiger Niederschlag abschied. Derselbe wurde auf einem Filter gesammelt und in einer Flasche mit Aether geschüttelt, um das Cholesterin und andere in Aether lösliche Körper zu entfernen. Die durch Decantiren und Filtriren von letzterem getrennte Substanz wurde zwischen Filtrirpapier an der Luft und dann über Schwefelsäure- oder Phosphorsäureanhydrid im Exsiccator getrocknet, der so erhaltene, schneeweisse Körper gepulvert, mit etwas Wasser angefeuchtet, in Weingeist suspendirt und langsam auf 45° erhitzt. Beim sehr allmäligen Erkalten scheidet sich aus der nahezu concentrirten Lösung das Protogon in Nadeln ab, die sich meistens rosettenförmig zusammenlagern und die bei vollständiger Concentration der Lösung, genau Liebreich's Angaben entsprechend, ein gekrümmtes Aussehen annehmen. Findet das Erkalten indessen rascher statt, so scheidet sich der Körper in amorpher, granulirter Form ab. Das so umkrystallisirte Protogon wurde auf einem Filter gesammelt, mit Aether ausgewaschen und zuerst an der Luft, dann über Phosphorsäureanhydrid getrocknet. Bei weiterem Umkrystallisiren wurde die Substanz jeweils vor dem Auflösen tüchtig mit Aether geschüttelt.

Die Analysen wurden von mehreren Portionen eines zu verschiedenen Zeiten und auf verschiedene Art und Weise aus der Gehirnschubstanz verschiedener Thiere dargestellten Körpers ausgeführt. Zu den Verbrennungen verwendeten wir chromsaures Blei unter Vorlage reichlicher Mengen reducirter Kupferdrehspähne. Die Stickstoffbestimmungen wurden alle nach Dumas'scher, die Phosphorbestimmungen theils nach Carius'scher Methode (No. 1 u. 2), theils durch Zusammenschmelzen der Substanz mit Soda und Salpeter und nachherige Fällung der Lösung mit Magnesiagemisch ausgeführt. Folgendes sind die Resultate der von uns ausgeführten Analysen.

1) Zweimal umkrystallisirtes, aus Ochsenhirn dargestelltes Protogon.

|                |       |              |     |              |
|----------------|-------|--------------|-----|--------------|
| 0.288 g Subst. | gaben | 66.46 pCt. C | und | 10.96 pCt. H |
| 0.326 - - -    | -     | 66.58 - C    | -   | 10.72 - H    |
| 0.355 - - -    | -     | 2.3 - N      |     |              |
| 0.262 - - -    | -     | 2.6 - N      |     |              |
| 0.296 - - -    | -     | 1.094 - P    |     |              |
| 0.305 - - -    | -     | 1.107 - P.   |     |              |

2) Zweimal umkrystallisirtes, aus Ochsenhirn dargestelltes Protagon. Von No. 1 verschiedene Substanz.

|                |       |              |     |              |
|----------------|-------|--------------|-----|--------------|
| 0.284 g Subst. | gaben | 66.34 pCt. C | und | 10.56 pCt. H |
| 0.2968         | -     | 66.35        | -   | 10.78 - H    |
| 0.388          | -     | 2.4          | -   | N            |
| 0.782          | -     | 1.032        | -   | P            |
| 0.5368         | -     | 1.081        | -   | P.           |

3) Einmal umkrystallisirtes, aus Hundehirn dargestelltes Protagon.

|                |       |             |     |              |
|----------------|-------|-------------|-----|--------------|
| 0.325 g Subst. | gaben | 66.3 pCt. C | und | 10.52 pCt. H |
| 0.25           | -     | 66.6        | -   | 11.06 - H.   |

4) Viermal umkrystallisirtes, aus Pferdehirn dargestelltes Protagon.

|                |       |              |     |               |
|----------------|-------|--------------|-----|---------------|
| 0.214 g Subst. | gaben | 66.26 pCt. C | und | 10.48 pCt. H. |
|----------------|-------|--------------|-----|---------------|

5) Dreimal umkrystallisirtes Protagon, erhalten durch Umkrystallisiren der Substanz No. 2.

|                |       |             |     |              |
|----------------|-------|-------------|-----|--------------|
| 0.214 g Subst. | gaben | 66.3 pCt. C | und | 10.47 pCt. H |
| 0.48           | -     | 2.29        | -   | N            |
| 0.5164         | -     | 1.027       | -   | P.           |

Diese Resultate sind in folgender Tabelle niedergelegt:

|   | I     | II    | III   | IV    | V      |
|---|-------|-------|-------|-------|--------|
| C | 66.46 | 66.58 | 66.34 | 66.35 | 66.3   |
| H | 10.96 | 10.72 | 10.56 | 10.78 | 10.47  |
| N | 2.3   | 2.6   | 2.4   | —     | 2.29   |
| P | 1.094 | 1.107 | 1.032 | 1.081 | 1.027. |

Aus obigen Zahlen berechnen wir für Protagon die entsprechende Formel:  $C_{160}H_{308}N_5PO_{35}$ , der wir indes keine Bedeutung beilegen, da es erst nach Feststellung der Zersetzungsprodukte vom Protagon möglich ist, eine solche definitiv aufzustellen.

|           | Berechnet |         | Gefundenes Mittel |
|-----------|-----------|---------|-------------------|
| $C_{160}$ | 1920      | 66.45   | 66.39             |
| $H_{308}$ | 308       | 10.66   | 10.69             |
| $N_5$     | 70        | 2.42    | 2.39              |
| P         | 31        | 1.07    | 1.068             |
| $O_{35}$  | 560       | 19.40   | —                 |
|           | 2889      | 100.00. |                   |

Die physikalischen Eigenschaften des Protagons wurden von uns genau so gefunden, wie sie Liebreich bereits beschrieben, doch wollen wir nicht unterlassen noch hinzuzufügen, dass die Schmelzpunktbestimmung der reinen, trockenen Substanz ergab, dass Protagon bei  $150^{\circ}C$ . sich zu bräunen und bei  $200^{\circ}C$ . zu schmelzen beginnt, wobei sich ein tiefbrauner Syrup bildet.

Um zu zeigen, dass Protagon durch längere Einwirkung von kochendem Aether zersetzt wird, wurde zweimal umkrystallisirte Substanz

(dieselbe die zu Analyse 2 diente) in einer mit Rückflusskühler versehenen Kochflasche mit einem grossen Quantum Aether übergossen, derselbe 15 Stunden hindurch im Kochen erhalten, erkalten gelassen, filtrirt, und die ungelöste Substanz aus Weingeist umkrystallisirt. Der Körper scheidet sich in körnigen Massen aus, die indess unter dem Mikroskop von Protagon verschiedenes Aussehen besitzen.

Eolgende Zusammenstellung veranschaulicht den Unterschied in der Zusammensetzung von Protagon und derjenigen des aus demselben durch 15stündiges Kochen mit Aether erhaltenen Körpers.

|   | Protagon |      |      |
|---|----------|------|------|
| C | 66.34    | 63.2 | 63.1 |
| H | 10.56    | 10.3 | 9.4  |
| N | 2.40     | —    | —    |
| P | 1.03     | 0.72 | —    |

Indem wir hiermit den Bericht über unsere Untersuchungen schliessen, glauben wir durch dieselben Liebreichs Angaben im Wesentlichen bestätigt und den Beweis von der Existenz des Protagons als chemische Verbindung geliefert zu haben. Die Zersetzungsprodukte desselben gedenken wir in der nächsten Zeit einem eingehenden Studium zu unterwerfen.

Manchester, im Mai 1879.

Physiologisches Laboratorium von Owen's College.

### 303. H. Köhler: Erwiderung an Hrn. Kraut.

(Eingegangen am 19. Juni; verlesen in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Hr. Kraut sieht sich (diese Berichte XII, 1076) veranlasst, auf meine Mittheilung über das Quecksilberjodid einige Bemerkungen zu machen, auf die ich nur Folgendes zu erwidern habe.

Hr. Kraut stellt Angaben und Vermuthungen (siehe die Krystallisation von Quecksilberjodid durch Zersetzung seiner Doppelverbindung mit Nitrat) meinen Beobachtungen gegenüber. In wie weit dies gerechtfertigt ist, lasse ich dahin gestellt. Er macht mich ferner darauf aufmerksam, dass ich Ergänzungen und Erläuterungen zu der Angabe von Schlesinger in seinem Buche hätte finden können. Ich bedauere es lebhaft, dass ich dieselben übersehen konnte, kann aber nur einen geringen Theil der Schuld hiervon mir selbst zumessen. Ich habe mich eben über das Quecksilberjodid, wie dies wohl jeder Andere auch thun würde, da orientirt, wo das Handbuch von Gmelin-Kraut diesen Gegenstand behandelt. Auf spätere diesbezügliche Angaben hätte vielleicht verwiesen werden können.

Was aber meine Angabe über den Schmelzpunkt des Quecksilberjodids anlangt, so halte ich dieselbe auch heute noch aufrecht. Für