

## Ueber Protagon.

Von Professor **Arthur Gamgee** von Manchester  
und **Dr. Ernst Blankenhorn**.

(Aus dem physiologischen Laboratorium Owen's College Manchester England).

(Der Redaction zugegangen am 10. Mai).

### Historischer und kritischer Theil.

Im Jahre 1865 veröffentlichte Dr. Oscar Liebreich eine Abhandlung über eine, von ihm in der Gehirnsubstanz entdeckte phosphorhaltige Verbindung.<sup>1)</sup>

Im Gegensatz zu anderen mit schlecht ausgeprägten Eigenschaften ausgestatteten Körpern, welche von verschiedenen Forschern die Namen Cerebrin, Cerebrinsäure, Lecithin und phosphorhaltige Fette erhalten hatten, lässt sich dieser Körper leicht rein darstellen. Demselben gab nun Liebreich, wahrscheinlich um ihn als diejenige der in der Gehirnsubstanz enthaltenen Verbindungen zu definiren, welche zuerst mit Bestimmtheit erforscht worden, den Namen «Protagon» (πρωτάγος).

Er stellte diesen Körper folgendermassen 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% Alcohol bei 45° C digerirt und heiss filtrirt. Beim Erkalten auf 0° C schied sich aus der Lösung

<sup>1)</sup> Ueber die chemische Beschaffenheit der Gehirnsubstanz, *Annalen der Chemie und Pharmacie*, Band CXXXIV, S. 29.

ein reichlicher, flockiger Niederschlag aus, der auf einem Filter gesammelt und mit kaltem Aether so lange ausgewaschen wurde, bis im Filtrat kein Cholesterin mehr nachzuweisen 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 zeigten.

Liebreich veröffentlicht neun Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmungen dieses Körpers, die er mittelst Kupferoxyds im Sauerstoffstrom ausführte. Zu den Stickstoffbestimmungen, drei an der Zahl, verwendete er Dumas Methode. Der Phosphor wurde als phosphorsaure Magnesia bestimmt, nachdem vorher die Substanz mit einer Mischung von Salpeter und kohlensaurem Kali zusammengeschmolzen worden war. Folgendes sind die Resultate der von Liebreich veröffentlichten Analysen:

	(1.)	(2.)	(3.)	(4.)	(5.)	(6.)	(7.)	(8.)	(9.)	(10.)	(11.)	(12.)	(13.)	(14.)	(15.)
C	66,8	66,5	66,5	66,9	66,7	67,2	66,2	66,5	67,4	—	—	—	—	—	—
H	11,7	11,5	11,7	12,6	11,1	11,7	11,6	11,9	11,9	—	—	—	—	—	—
N	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,68	2,88	2,85	—	—	—
P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,1	1,1	1,5

In Betreff derselben ist zu bemerken, dass nicht alle Kohlenstoffbestimmungen sehr gut unter einander übereinstimmen. Zwischen derjenigen, die den niedersten (Nr. 7) und der, welche den höchsten Kohlenstoffgehalt gibt (Nr. 9) ist eine Differenz von 1,2 %. Zwei Analysen (Nr. 6 und 9) geben im Vergleich zu den anderen den Kohlenstoffgehalt auffallend hoch.

Aus diesen seinen Analysen berechnet Liebreich folgende Formel:  $C_{116} H_{241} N_4 O_{22} P$ .

	Ausgerechnet.	Mittel sämmtlicher Analysen.
$C_{116}$	= 67.21	. 66.74
$H_{241}$	= 11.59	. 11.74
$N_4$	= 2.70	. 2.80
$O_{22}$	= 17.00	. 17.40
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° C zersetzt zu werden. Mit Wasser quillt es gelatinös auf und bildet schliesslich damit eine opaque Lösung. Ferner fand Liebreich, dass es sich in warmem Eisessig ebenfalls löst und beim Erkalten krystallinisch wieder ausscheidet. Mit einer Barythydratlösung gekocht, zersetzt sich Protagon in Glycerinphosphorsäure, Fettsäuren, aus welchen Liebreich Stearinsäure abschied, und eine Base, von ihm Neurin genannt, deren Platinverbindung er die Formel:  $C_5 H_{14} N Pt Cl_3$  gab. Diese Base wird gewöhnlich als identisch mit jener angesehen, die Strecker aus der Galle abschied und Cholin nannte und welche Wurtz später synthetisch darstellte.

Liebreichs Protagon wurde während einer kurzen Zeit für eine phosphorhaltige chemische Verbindung gehalten und verschiedene Forscher bestrebten sich diesen Grundstoff in verschiedenen Flüssigkeiten und festen Bestandtheilen des thierischen Körpers zu finden.

Hermann gab an, denselben in den Blutkörperchen gefunden zu haben<sup>1)</sup> und führte manche physikalischen Eigenschaften derselben auf die Gegenwart von Protagon zurück.

Ungefähr um dieselbe Zeit machte Hoppe-Seyler auf das Vorhandensein von Cholesterin und Protagon in den rothen Blutkörperchen aufmerksam<sup>2)</sup>. Er berechnete die Menge des darin enthaltenen Protagens, Liebreichs Angaben zu Grunde legend, aus dem Phosphorgehalt (bestimmt als  $Mg_2 P_2 O_7$ ) des alkoholischen Auszuges derselben.

Bald nachher erschien in Hoppe-Seylers «Untersuchungen» eine Abhandlung eines seiner Schüler Namens Parke über die Zusammensetzung des Eidotters<sup>3)</sup>. Derselbe

<sup>1)</sup> Hermann, Archiv für Anatomie u. Physiologie, 1866, Pag. 33.

<sup>2)</sup> Hoppe-Seyler, Ueber das Vorkommen von Cholesterin und Protagon und ihre Betheiligung bei der Bildung des Stroma der rothen Blutkörperchen, Medic.-chem. Untersuchungen, Heft 1, Pag. 140 (1866).

<sup>3)</sup> Parke, Ueber die chemische Constitution des Eidotters, Medic.-chemische Untersuchungen, Heft 2, Pag. 213.

berechnete dessen Gehalt an Protagon (ähnlich wie Hoppe-Seyler) aus dem Phosphorgehalt des alkoholischen Auszugs derselben, machte indessen dabei die Wahrnehmung, dass mehr Protagon resultirte als überhaupt das ganze Gewicht der in Alkohol gelösten Substanz betrug.

In einer anderen Abhandlung<sup>1)</sup>, die dieser auf dem Fusse folgte, spricht sich Hoppe-Seyler mit Bestimmtheit dahin aus, dass der Eidotter kein Protagon, dagegen Lecithin enthalte, welchen Namen Goble dem phosphorhaltigen Bestandtheil des Dotters gegeben hatte. Er führte ferner an, dass in seinem Laboratorium von Herrn Jüdel ausgeführte Untersuchungen des ätherischen Auszugs der rothen Blutkörperchen in denselben das Vorhandensein eines phosphorhaltigen Körpers feststellten, dessen Phosphorgehalt 8,25%  $P_2 O_5$  d. h. 3,6% P entspricht, und der demnach kein Protagon sein kann.

Um diese Zeit fing Hoppe-Seyler augenfällig an am Vorhandensein von Protagon als chemische Verbindung zu zweifeln, dennoch sprach er sich noch nicht gegen dessen Vorkommen im Gehirn aus, vielmehr gab er vorläufig dessen Existenz noch zu, indem er sich folgendermassen ausdrückte: «Ob aber neben Protagon auch Lecithin sich in der Hirnmasse findet, habe ich nicht untersucht»<sup>2)</sup>.

Ein anderer Schüler Hoppe-Seylers, Dr. Diaconow setzte die Untersuchungen fort. In einer Abhandlung über die phosphorhaltigen Körper der Hühner- und Störeier<sup>3)</sup> kam er zu folgenden Schlussfolgerungen:

1) Gobleys Lecithin und aus Vitellin und Ichthin stammende phosphorhaltige Körper geben beim Kochen mit Barytwasser dieselben Zersetzungsproducte wie Protagon.

2) Sie enthalten aber zweimal so viel Phosphor als Protagon und sind also entweder davon ganz verschiedene Körper

<sup>1)</sup> Hoppe-Seyler. Ueber das Vitellin, Ichthin und ihre Beziehungen zu den Eiweissstoffen. Med.-chem. Untersuch. Heft 2. Pag. 215.

<sup>2)</sup> Hoppe-Seyler. Med.-chem. Untersuchungen. Heft 2. Pag. 220.

<sup>3)</sup> Diaconow. Vorläufige Mittheilung. Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuchungen. Heft 1. Pag. 221

oder ein Gemenge von Protagon mit einem anderen phosphorhaltigen Körper.

3) Jedenfalls ist also Protagon nicht der einzige phosphorhaltige organische Körper der Organismen.

4) Die qualitativen Bestimmungen der Phosphorsäure in alkoholischen oder ätherischen Auszügen aus verschiedenen thierischen Organen und Membranen reichen nicht hin, um die Existenz des Protagons daran zu beweisen.

5) Das Quantum der in einem ätherischen von Cholesterin und Fetten befreiten Auszuge gefundenen Phosphorsäure erlaubt keinen Schluss auf die Quantität des Protagons.»

Kurze Zeit später veröffentlichte Diaconow eine zweite Abhandlung<sup>1)</sup>. Darin sagt er:

«Das reine Lecithin stellt eine gelblich-weiße, wachsartige, in dünner Schicht seidenglänzende, sehr hygroskopische Masse dar, welche in Aether und Alkohol löslich ist, in Wasser aufquillt und beim Schütteln und Umrühren damit eine kleisterartige, schwer filtrirbare Lösung bildet. Beim Erhitzen verbrennt sie vollständig und hinterlässt als alleinigen Rückstand Phosphorsäureanhydrid. Die aus den durch Elementaranalysen erhaltenen Zahlen (C = 64.27% H = 11.4%, N = 1.8%, P = 3.8%) berechnete chemische Formel des Körpers ist:  $C_{44}H_{90}NPO_9 + aq$ .

Die Zersetzungsproducte des Lecithin waren Glycerinphosphorsäure, Stearinsäure und Neurin, also dieselben Körper, welche auch Liebreich aus Protagon erhalten hatte.

Inzwischen machte Diaconow die Gehirnsubstanz zum Gegenstand seiner Untersuchungen und es erschien, ein Monat nach seiner ersten Veröffentlichung im Centralblatt eine zweite<sup>2)</sup>, welche die physiologischen Chemiker zu der Annahme bestimmte, dass Liebreichs Protagon keine chemische Verbindung sei, sondern dass es aus einer Mischung von Lecithin mit einem phosphorfreen Körper, Cerebrin genannt,

<sup>1)</sup> Diaconow. Ueber die chemische Constitution des Lecithin. Centralblatt f. die medicin. Wissenschaften. Jahrgang 1868. Nr. 1. Pag. 2.

<sup>2)</sup> Diaconow. Das Lecithin im Gehirn. Centralblatt für die medicin. Wissenschaften (8. Februar 1868). Nr. 7. Pag. 97.

bestehe. Diese Abhandlung wollen wir, da sie für unsere eigenen Untersuchungen von der grössten Wichtigkeit ist, einer näheren Beleuchtung unterziehen.

Die von Diaconow angewandte Methode, um aus Gehirn Lecithin abzuscheiden, ist folgende:

«Von Blut und Häuten befreites, fein zerriebenes Kuhhirn wurde zuerst wiederholt mit Aether ausgezogen, die zurückbleibende Masse mit absolutem Alkohol bei  $40^{\circ}$  C. behandelt, der erhaltene alkoholische Auszug auf  $0^{\circ}$  C. erkalten gelassen, der dabei ausgeschiedene Niederschlag abfiltrirt und nach Auswaschen mit wenig kaltem, absolutem Alkohol noch einmal mit Aether ausgezogen. Ein Theil der Substanz löste sich dabei in Aether auf, während ein anderer, das Protagon, als Rückstand zurückblieb. Derselbe wurde wiederholt mit Aether bei gewöhnlicher Temperatur ausgezogen, der Aether von sämtlichen Auszügen abdestillirt, der Rückstand bei  $40^{\circ}$  C. möglichst getrocknet und in wenig absolutem Alkohol aufgelöst. Beim Erkalten der Lösung bis zu  $-7^{\circ}$  oder  $-10^{\circ}$  C. schied sich eine weisse Substanz aus, welche die Zusammensetzung und Eigenschaften des Lecithins ergab. Die Substanz ist amorph, nicht pulverisirbar, hygroscopisch, quillt mit Wasser und bildet beim Schütteln damit eine Emulsion; sie hinterlässt, auf dem Platinblech verbrannt, Phosphorsäureanhydrid. Beim mässigen Kochen mit Kalk- oder Barytwasser spaltet sich die Substanz in der Weise, dass sich neben stearinsäurem und glycerinphosphorsäurem Barium resp. Calcium Neurin bildet. Die Analyse der von Cholesterin und Protagon möglichst befreiten Substanz ergab:

- 1) 0,0678 Gr. Substanz gab 0,0083 Gr.  $Mg_2P_2O_7$  = 7,83%  $P_2O_5$
- 2) 0,0985 » » » 0,0123 » » » = 7,98% »
- 3) 0,1833 » » » 0,024 Gr. Pt. = 1,85% N.

Die Formel des Lecithin  $C_{44}H_{90}NPO_9$  braucht 8,378%  $P_2O_5$  und 1,71% N.»

Indem sich dann Diaconow fragt, in welcher Beziehung das auf diese Weise bereitete Lecithin zu Liebreich's Protagon steht, fährt er fort: «..... so ist das Letztere meiner Ansicht nach ein ganz phosphorfreier Körper, dessen Phos-

phorgehalt nur auf einer Verunreinigung mit Lecithin beruht.»  
 «Der Umstand, fährt er fort, dass das Lecithin aus seinen Lösungen, sobald sich irgend welche Niederschläge darin bilden, mit solchen zu Boden fällt, macht den Phosphorgehalt der verschiedensten aus Gehirn, Eidotter, Blut etc. stammenden Körper erklärlich; aus diesem Grunde sind zum Beispiel das aus dem Gehirn gewonnene Cholesterin, die aus den Muskeln erhaltenen milchsauern Salze u. s. w. phosphorhaltig. Die genannte Eigenschaft des Lecithin erklärt hinlänglich die Natur der krystallinischen phosphorhaltigen Niederschläge, welche Hermann aus Blutkörperchen, Fischer aus Eiter, Kühne aus Aetherauszügen von Eiern erhielten und für Protagon erklärten: hierher gehören auch die phosphorhaltigen, kürzlich von Köhler als Myeloidin und Myeloidinsäure beschriebenen Körper. Von demselben Umstande hängt nach unseren Versuchen der Phosphorgehalt des Protagon selbst ab.

Stellen wir uns vor, dass im Gehirn neben Lecithin sich ein phosphorfreier Körper findet, welcher in warmem Alkohol löslich ist und schon beim mässigen Abkühlen der Lösungen sich ausscheidet; ein solcher Körper muss bei dem beschriebenen Behandeln des Gehirns mit dem Lecithin zusammen in den Alkoholauszug übergehen und beim Erkalten desselben damit zusammen niederfallen; warmer Aether muss dann den Niederschlag vollständig lösen und beim Abkühlen der phosphorfreie Körper sich ausscheiden, Lecithin in Lösung bleiben. Die ausgeschiedene Substanz muss dabei nothwendig einen Theil des Lecithin aus der Lösung enthalten, und so erklärt sich der Phosphorgehalt dieses als Protagon bezeichneten Gemenges.»

Dass diese Betrachtungen im höchsten Grade einseitig sind und dass sie dadurch die Veranlassung zu falschen Anschauungen gegeben, wird allen denen einleuchten, welche unsere im 2. Theil dieser Abhandlung niedergelegten Resultate einer näheren Betrachtung unterziehen. Wir werden später Gelegenheit nehmen die Aufmerksamkeit der Leser dahin zu lenken, dass um seine Betrachtungen zu rechtfertigen Diaconow den Nachweiss führen musste:

1) Dass der Phosphorgehalt des Protagonis innerhalb verhältnissmässig weiter Grenzen variirt:

2) dass bei öfterem Ausziehen mit kaltem Aether oder kaltem absolutem Alkohol, in welchen Lecithin leicht löslich ist, ein phosphorfrees Protagon erhalten wird und

3) dass bei mehrmaligem Umkrystallisiren von Protagon aus Alkohol der Phosphorgehalt sich verringert und schliesslich ganz verschwindet.

Welcher Art waren dagegen die Thatsachen, von denen Diaconow seine Schlüsse ableitete?! Wir wollen dieselben der Reihe nach anführen und näher beleuchten.

Diaconow sagt:

1) «Nach der Liebreich'schen Formel muss Protagon 3,428%  $P_2 O_5$  geben, während nach Erschöpfung desselben mit Aether der  $P_2 O_5$  gehalt nur 2,34% beträgt.»

Gerade dieses Factum war geeignet, Diaconow die Existenz eines phosphorhaltigen Protagonis zu beweisen und ihm zu zeigen, dass Liebreich's Angaben im Wesentlichen richtig sind, um so mehr als die Möglichkeit einer kleinen Differenz in dem von beiden Forschern gefundenen Phosphorgehalt schon dadurch gegeben war, dass Diaconow zu seinen Phosphorbestimmungen nur verhältnissmässig geringe Mengen Substanz anwandte. Wir erinnern in dieser Hinsicht nur daran, dass derselbe zur Phosphorbestimmung in dem aus Gehirn dargestellten Lecithin in einem Fall nur 0,067 Gr., im andern nur 0,098 Gr. Substanz anwandte. Hätte Dr. Diaconow weiter erwogen, so hätte er gefunden, dass 2,34%  $P_2 O_5$  mit 1,02% P übereinstimmen, und hätte er Liebreich's Analysen (derselbe fand in drei Bestimmungen: 1,1%, 1,1% und 1,5% P) mit diesem seinem Resultat verglichen, so hätte er weiter Nichts gefunden, als dass Liebreich unvorsichtig war, seiner von ihm berechneten Formel den höchsten gefundenen Phosphorgehalt zu Grunde zu legen. Niemals konnte er indessen daraus folgern, dass Protagon ein Gemenge eines phosphorfreien Körpers mit Lecithin sei.

2) «Der Phosphorgehalt des durch Aether ausgezogenen Protagon sinkt beim Umkrystallisiren aus warmem Alkohol

noch mehr. Dabei geht in den Alkohol eine Substanz über, welche bei Verbrennung mit Salpeter und Soda 7,4%  $P_2O_5$  liefert.»

Diese Untersuchung ist äusserst unbestimmt und ungenau. Die Temperatur des warmen Alkohols ist nicht angegeben, es ist vor Allem nicht gesagt, ob dieselbe nicht höher als 50° C war, bei welcher nach Liebreichs Angaben Protagon sich zu zersetzen beginnt. Ausserdem ist weder die Zeit der Einwirkung gegeben, noch die Behauptung durch eine Analyse der umkrystallisirten Substanz bekräftigt. Nehmen wir indess an, was keineswegs unwahrscheinlich ist, dass Protagon ein complicirter Körper ist als Lecithin und mit Alkohol oder Aether, längere Zeit erhitzt, unter anderen Zersetzungsproducten auch Lecithin liefere, so würde dies Diaconows Resultate auf die natürlichste Weise erklären.

3) «Behandelt man das Protagon mit viel warmem Wasser und dann die trübe Lösung wiederholt mit Aether, so fällt dabei der Phosphorgehalt des Protagons noch weiter. Auf diese Art gewann ich Protagon, dessen  $P_2O_5$  gehalt nur 1,5% war.»

Gibt es eine unbestimmtere Behauptung, eine widersinnigere Folgerung als die auf dieses Experiment gegründete! Was heisst: «Viel warmes Wasser»? Gibt es etwa nicht viele Körper, welche wir als chemische Verbindungen kennen und die, mit viel warmem Wasser behandelt, Zersetzungen erleiden?

Das letzte Experiment, auf welches Diaconow seine Ansichten stützt, dem wir indessen in dieser Frage keine directe Berechtigung einräumen können, obgleich es in anderer Beziehung von Interesse ist, war folgendes:

4) «Kocht man das Protagon mit Barytwasser und zieht man nachher den dabei entstandenen, weissen Niederschlag mit heissem Alkohol aus, so erhält man in der alkoholischen Lösung grosse Mengen einer Substanz, welche beim Erkalten des Alkohols sich ausscheidet. Die Substanz ist ganz neutral, quillt in heissem Wasser und löst sich in heissem Alkohol und Aether, nicht aber in kaltem, auf. Beim Ver-

brennen hinterlässt die Substanz keine Asche und enthält keinen Phosphor. Weiteres Kochen mit Barytwasser verändert die Substanz nicht. Mit Schwefelsäure behandelt, reducirt dieselbe Kupferoxyd. Neben der Substanz findet man in dem mit Barytwasser erzeugten Niederschlage Barytseife und in der Lösung Glycerinphosphorsäure und Neurin. Es ist also klar, dass beim Behandeln des Protagon mit Aetzbaryt sich nur das beigemengte Lecithin in seine Componenten spaltet, das phosphorfreie Glycosid bleibt aber unverändert. Auf diese Weise wird es erst verständlich, dass das Protagon, welches Liebreich beim Kochen mit Baryt neben Glycerinphosphorsäure und Neurin nur noch Fettsäuren gab, bei einer anderen Behandlung einen Zucker geliefert hat.»

Diaconow sah also den durch Kochen von Protogon mit Barytwasser erhaltenen Körper als diejenige phosphorfreie Verbindung an, welche mit Lecithin gemengt, das sog. Protagon bildet. Sollte es indessen nicht wahrscheinlicher sein, dass sich das Protagon, mit Barytwasser gekocht, in ein phosphorfreies Glucosid und in Lecithin spaltet, welches letztere sich direkt weiter zersetzt?

Diaconow beanspruchte indessen die Entdeckung dieses phosphorfreien Körpers nicht für sich. Er fährt fort: «Der phosphorfreie Körper des Gehirns war schon lange bekannt. Mehr oder weniger mit dem Lecithin verunreinigt, wurde der Körper von Fremy und von Bibra beschrieben. W. Müller, welcher das Gehirn mit Baryt oder Blei behandelte<sup>1)</sup> und den alkoholischen Auszug aus den dabei erhaltenen Niederschlägen untersuchte, hat den Körper, wie es scheint, ganz rein erhalten, analysirt, beschrieben und Cerebrin genannt.»

In dieser Abhandlung Diaconow's finden wir eine Ansicht ausgesprochen, wie sie, ohne eingehender geprüft zu werden, allgemein angenommen wurde, und welche wir in folgenden Worten zusammenfassen können: Der von Liebreich erhaltene und Protagon genannte Körper ist keine

<sup>1)</sup> Unter «behandeln» im obigen Sinn ist «kochen» zu verstehen.

chemische Verbindung, sondern ein Gemenge von Diacconows Lecithin mit Müllers Cerebrin!

Was ist nun aber Müllers Cerebrin?

Ein höchst unvollkommen bekannter Körper, der von seinem Entdecker erhalten wurde, indem derselbe Gehirn mit Barytwasser zur Consistenz einer dünnen Milch zusammenrieb, kochte und den sich absetzenden Niederschlag mit Alkohol auszog, aus welchem sich beim Erkalten ein reichlicher, flockiger Niederschlag abschied, der, um das noch darin enthaltene Cholesterin, sowie die Fette zu entfernen, mit Aether behandelt wurde. Der aus kochendem Alkohol unkrystallisirte Körper besitzt nach Müller folgende Eigenschaften: «Weisses, lockeres, sehr leichtes Pulver, ohne Geruch und Geschmack, löslich in kochendem Weingeist und Aether, in der Lösung ohne Reaction auf Pflanzenfarben, unlöslich in Wasser, kaltem Alkohol und Aether. Mikroskopisch untersucht die Form kleiner rundlicher Kugeln darbietend.» Die von Müller veröffentlichten Analysen dieses Körpers führen zu der Formel:

$C_{34}H_{33}NO_6$ , wobei indess bemerkt zu werden verdient, dass bloß zwei Elementaranalysen vorliegen.

Mit welchem Recht lässt sich nun aber annehmen, dass eine durch Kochen von Barythydrat mit einem so sehr complicirten Körper, wie Gehirn, erhaltene Verbindung ein ursprünglicher Bestandtheil, und nicht ein Zersetzungsprodukt desselben sei? Uns erscheint die Annahme, dass Cerebrin fertig gebildet als solches in der Gehirnssubstanz vorkomme, ebenso kühn, als unwahrscheinlich.

Liebreichs Protagon wurde von seinem Entdecker als ein weisser, nicht hygroskopischer Körper beschrieben, welcher bei richtiger Behandlung krystallinisch erhalten werden kann, welche Beschreibung sich nach unseren Erfahrungen als vollständig richtig erwiesen hat. Cerebrin ist ein sehr hygroskopischer, <sup>1)</sup> Lecithin ein nicht pulveri-

<sup>1)</sup> Auf diese Weise dargestellt, bildet das Cerebrin ein leichtes, weisses, sehr kygroskopisches Pulver, etc.

sirbarer, gelblich-weisser, sehr hygroskopischer<sup>1)</sup> Körper. Ist es nun nicht im höchsten Grade befremdend, dass ein Gemenge dieser zwei sehr hygroskopischer Körper eine krystallisirbare und absolut nicht hygroskopische Substanz sein soll, was genau der Fall sein müsste, wenn Diaconow's Hypothese richtig wäre?

Nebenbei können wir nicht umhin, noch darauf aufmerksam zu machen, dass sowohl Parke's als auch Diaconow's Untersuchungen unter Hoppe-Seyler's Leitung ausgeführt wurden, und dass dieser ausgezeichnete Forscher damals schon starke Zweifel an der Existenz des Protagon hegte.

In einer im letztem Theil seiner «Untersuchungen» niedergelegten Abhandlung<sup>2)</sup> spricht sich Hoppe-Seyler folgendermassen aus: «Ich glaube mich dafür entscheiden zu müssen, dass dieser letztere Körper (Protagon) ein Gemenge eines phosphorfreien Glucosids, des Cerebrin, mit Lecithin und nicht eine besondere Verbindung beider ist, aus folgenden Gründen: Lecithin wird aus seinen Lösungen durch verschiedene sich bildende Niederschläge niedergerissen, z. B. bei der Ausfällung von Eiweissstoffen, ferner gelingt es weder aus dem Eiter, noch aus der Nervenmasse ein Protagon von bestimmtem, auch beim Umkrystallisiren aus warmen Alkohol bleibenden Phosphorgehalt darzustellen. Andererseits ist es zwar auffallend, dass auch öfteres Umkrystallisiren dieses Körpers nicht genügt, den Phosphorgehalt völlig verschwinden zu lassen, wie man es doch bei der leichten Löslichkeit des Lecithins in kaltem Alkohol annehmen sollte, aber wenn man in einer warmen Lösung von Lecithin in Alkohol phosphorfreies Cerebrin auflöst, filtrirt und erkalten lässt, so scheidet sich phosphorhaltiges Cerebrin aus, und es ist doch wohl nicht anzunehmen, dass beide Stoffe zu Protagon sich vereinigen können, wenigstens

<sup>1)</sup> Diaconow, Centralbl. 1868, p. 2.

<sup>2)</sup> Hoppe-Seyler, Ueber die chemische Zusammensetzung des Eiters. Ueber die phosphorhaltigen Substanzen des Eiters. Med.-chem. Untersuchungen, H. 4, p. 487.

scheint die Erklärung einfacher, dass das ausfallende Cerebrin analog den Globulinstoffen Lecithin niederreißt.

In dem nach Extraction mit kaltem Weingeist und öftere Behandlung mit Aether aus dem Rückstand mit heissem Alkohol ausgezogenen, beim Erkalten ausfallenden Cerebrin, wurde durch Schmelzen mit Salpeter und Soda u. s. w. gefunden, in der zuerst ausfallenden Portion 2,34, in der zweiten 2,27, in der letzten 3,44%  $P_2O_5$ . Das Cerebrin, welches sich zuerst in deutlichen Nadeln ausscheidet, enthält weniger Phosphor, als das, nach vorsichtigem Eindampfen bei 60° C sich als amorphe, etwas klebrige Masse ausscheidende.»

In späteren Veröffentlichungen<sup>1)</sup> wiederholt Hoppe-Seyler, soweit wir beurtheilen können, diese, seine Ansicht über die Natur des Protagon, ohne indess neue Thatsachen anzuführen.

Bevor wir Hoppe-Seylers Veröffentlichungen verlassen, dessen eben angeführten Experimenten wir natürlich den gleichen Werth beilegen, wie all seinen übrigen ausgezeichneten Arbeiten im Gebiet der physiologischen Chemie, müssen wir auf die von ihm erwähnte Thatsache zurückkommen, dass das aus einer alkoholischen, Lecithin enthaltenden, Lösung auskrystallisirende Cerebrin Phosphor enthält, der nicht wieder davon getrennt werden kann und dass dieser Phosphorgehalt dem des reinen Protagon entspricht. Uns will es nämlich scheinen, dass diese Thatsache besser und natürlicher durch die Annahme der Bildung einer Ver-

<sup>1)</sup> Das von Liebreich beschriebene, aus Gehirn dargestellte Protagon ist nach Diaconow und des Verfassers Ansicht ein solches Gemenge von Lecithin und Cerebrin.

Hoppe-Seyler. Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse, 3. Aufl. 1870, p. 130.

In seiner kürzlich erschienenen Physiologischen Chemie erwähnt Hoppe-Seyler das Protagon nur, um anzuführen, dass der von ihm beschriebene, bei der Zellenbildung betheiligte, phosphorhaltige Körper als gleichbedeutend mit Lecithin erkannt wurde.

Physiologische Chemie, Berlin 1877, 1. Theil, pag. 79. Randbemerkung.

bindung erklärt wäre, als dadurch, den gebildeten Körper als ein Gemenge aufzufassen, das durch Lösungsmittel in seiner Zusammensetzung nicht verändert wird.

Nach Hoppe-Seyler bekannte sich Strecker in seiner bekannten Abhandlung über Lecithin<sup>1)</sup> zur Ansicht Diaconows und Hoppe-Seylers, indem er sich augenscheinlich vollständig auf die von seinen Vorgängern angeführten Thatsachen und Betrachtungen, und nur auf diese, stützte. Indessen gebrauchte er die Vorsicht, die Möglichkeit offen zu lassen, dass Protagon vielleicht doch eine chemische Verbindung sein könne. Er spricht sich folgendermassen aus: «Die Analysen des Protagons von Liebreich, verglichen mit der Zusammensetzung des Cerebrins (nach Müller) und des Lecithins (nach Diaconow) bestätigen die von Diaconow ausgesprochene Ansicht, dass das Protagon ein Gemenge (oder eine Verbindung?) von Lecithin und Cerebrin ist.»

Gorup-Besanez<sup>2)</sup> sagt über Liebreichs Protagon: «Der aber nach den Untersuchungen von Hoppe-Seyler, Diaconow und Strecker ein Gemenge von Cerebrin und Lecithin zu sein scheint.»

Die einzigen Untersuchungen, die wir nun noch zu erwähnen haben, sind die von Bourgoïn und Thudichum. Der erste derselben behauptet in einer kurzen Notiz<sup>3)</sup> aus Protagon phosphorfrees Cerebrin erhalten zu haben, indem er ersteres in starkem Alkohol löste, und nach und nach die Temperatur erhöhte. Nach seinen Angaben löst sich das Cerebrin auf, bevor die Flüssigkeit ins Sieden kommt und es bleibt ein klebriger Rückstand an den Wänden des Ge-

<sup>1)</sup> Adolph Strecker. Ueber das Lecithin, *Annalen der Chemie und Pharmacie*, Neue Reihe, Bd. 72, pag. 77.

<sup>2)</sup> Gorup-Besanez, *Lehrbuch d. physiol. Chemie*, 4. Aufl. 1878, p. 181. Diese obige Bemerkung ist nicht ganz richtig, da Strecker nur seine Ansicht aussprach, ohne selbst Thatsachen in dieser Frage anzuführen.

<sup>3)</sup> Bourgoïn. Note sur la purification de la Cérébrine. *Bulletin de la Société chimique de Paris*, Année 1874. Nouvelle Serie. Vol. XXI, pag. 482.

fässes haften. Aus der decantirten Flüssigkeit scheidet sich Cerebrin aus, das durch Wiederholung dieses Prozesses gereinigt wird. Das Cerebrin, das M. Bourgoïn auf diese Weise erhalten haben will, ist nicht Müllers Cerebrin, da es mehr als 2% mehr Kohlenstoff als jenes und nur die Hälfte Stickstoff enthält.

Die vollständige Abwesenheit experimenteller Angaben oder irgend welcher Beschreibung des neuen Körpers, sowie verschiedene andere Umstände, veranlassen uns über diese Notiz als für unsere Frage werthlos ohne Weiteres hinwegzugehen.

Die ausserordentlich gekünstelten Untersuchungen<sup>1)</sup> Thudichums sind unzweifelhaft allen denen bekannt, die sich für die Chemie des Gehirns interessiren. Unter dem Namen Cerebrine beschreibt derselbe eine Klasse stickstoffhaltiger phosphorfreier Körper, die seiner Ansicht nach im Gehirn vorkommen. Einige derselben erhält er, indem er im Wesentlichen Müllers Methode einschlägt, andere, indem er Gehirn mit Alkohol bei 45° C. behandelt und den erhaltenen Körper durch Ausziehen mit verschiedenen Lösungsmitteln reinigt. Er hält Müllers Cerebrin für den niedrigsten Vertreter einer Gruppe stickstoffhaltiger, im Gehirn enthaltener Körper, die phosphorfrei sind und veränderlichen Kohlenstoffgehalt besitzen, so dass einem jeden Stickstoffatom zwischen 17 und 48 Kohlenstoffatome entsprechen. Lassen wir Thudichum selber sprechen! Er sagt: «Whatever may be the ultimate explanation of these differences of composition must be left for future inquiry. Meanwhile it is certain that these differences do but slightly affect the external appearance and bearing towards solvents of these bodies, so that by describing the general properties of one, we describe the general properties of all members of the group, while differentiating characters and means are most difficult of discovery and application —». «The cerebrins are all soluble in hot alco-

<sup>1)</sup> Thudichum, Researches on the Chemical Constitution of the Brain-Reports of the Medical Office of the Privy Council and Local Government Board. London, 1874, Seite 113—247.

hol particularly in absolute alcohol, and deposited on cooling: they are very little soluble in cold absolute alcohol, much less soluble indeed than Myeline which can thus be separated from the cerebrines. The mixture is dissolved in hot alcohol and allowed to cool, nearly all cerebrine falls down, much myeline remains in solution. The deposit is separated from the liquid and subjected to this treatment until it is free from phosphorus»<sup>1)</sup>.

Nach Thudichum würde demnach Liebreich's Protagon, wiederholt aus Alkohol umkrystallisirt, Phosphor verlieren und schliesslich phosphorfrei erhalten werden. Und wirklich spricht derselbe sich in Beziehung auf Protagon folgendermassen aus: «A mixture of much cerebrin, phrenosin, kerasine with myeline and some kephaline, also cholesterine, and was, therefore, mainly Couerbe's *cérébrote*, Fremy's cerebrie acid but contained a little more myeline than those preparations, which raised its phosphorus a little higher etc.»<sup>2)</sup>.

Indem wir nun die Arbeiten unserer Vorgänger nur vom Gesichtspunkt der Kritik und noch nicht vom experimentellen betrachten, glauben wir in dieser Frage das meiste Gewicht darauf legen zu müssen:

1) dass unsere Gegner von der Ansicht ausgingen, dass im Nervengewebe ein Körper von der Zusammensetzung von Müllers Cerebrin fertig gebildet existire, während derselbe doch bloss durch Einwirkung von kochendem Barytwasser auf Gehirn erhalten wurde, und

2) dass im Fall man Cerebrin und Lecithin zusammen mischt, der resultirende Körper weder die Eigenschaften, noch vollständig die Zusammensetzung von Protagon hat.

## 2) Experimenteller Theil.

Es war im Sommer 1877, als der eine von uns sich dazu entschloss, in Gemeinschaft mit M. Larmuth, Practicanten am physiologischen Laboratorium von Owen's College, die Frage über die Existenz von Liebreich's Protagon von Neuem zu bearbeiten. Zu diesem Zweck wurde der fragliche

<sup>1)</sup> Thudichum, loc. cit., p. 182.

<sup>2)</sup> Thudichum, loc. cit., p. 209.

Körper aus Hunde- und Pferdegehirn dargestellt, wobei Liebreichs Methode genau eingehalten und alle möglichen Vorkehrungen getroffen wurden, um etwaigen Zersetzungen unbeständiger Körper vorzubeugen. So wurden die Hunde zuerst narcotisirt, dann verbluten gelassen und die Blutgefässe des Gehirns mit eiskalter Salzlösung ausgewaschen, bis die Temperatur des Kopfes bis nahe auf 0° gefallen war und das Wasser farblos aus den Venen floss. Nachdem der Schädel in der Mitte entzweigesägt worden, wurde das Gehirn herausgenommen, in eine Kältemischung (Eis und Kochsalz) gelegt, dann in gefrorenem Zustande in einem Mörser zerkleinert und genau nach der von Liebreich angegebenen Methode weiter behandelt.

Diese vorläufigen Untersuchungen zeigten, dass der auf diese Weise dargestellte Körper jeweils genau die physikalischen Eigenschaften des Protagon besitzt und dass dessen Phosphorgehalt dem von Liebreich angegebenen sehr nahe kommt. Ferner stellte sich heraus, dass 4 oder 5 Mal aus Alkohol umkrystallisirtes Protagon nicht weniger Phosphor enthielt, als einmal umkrystallisirtes, trotzdem dass jeder Krystallisation ein gründliches Auswaschen der Substanz mit Aether vorausging.

Diese ersten, im Jahr 1877 ausgeführten Untersuchungen fielen, so weit sie ausgedehnt wurden, demnach vollständig befriedigend aus; trotzdem schien es uns, um eine bestimmte Ansicht über die Natur des Protagon zu bilden, geboten, dieselben bedeutend auszudehnen und hauptsächlich eine grössere Anzahl quant. Bestimmungen sämtlicher darin enthaltener Elemente auszuführen. Hiermit sind wir kürzlich zu Ende gekommen und erlauben wir uns nun, bevor wir die Zersetzungsproducte des genannten Körpers studiren, die erhaltenen Resultate zu veröffentlichen.

#### Darstellungsmethode für Protagon.

Anfangs verfolgten wir zur Darstellung von Protagon Liebreichs Methode in allen ihren Einzelheiten, bald fanden wir indess, dass ein Theil derselben, welcher uns immer erhebliche Schwierigkeiten bereitet hatte, ohne den Erfolg

nur im Geringsten zu ändern, wegfallen konnte. Es ist dies das Auswaschen des frischen, zerkleinerten Gehirns mit Wasser und Aether von 0° C, so lange fortgesetzt, als letzterer noch erhebliche Mengen Substanz aufnimmt. Bei dieser Behandlung quillt nämlich die Gehirnsubstanz auf und scheidet sich der Aether nur sehr unvollständig ab, wesshalb die Operation des Filtrirens nur sehr schwierig ausführbar ist, auch wenn man, wie wir es thaten, einen wollenen Sack dazu verwendet, wie solche in England unter dem Namen «jelly bags» zu Haushaltungszwecken verkauft werden. Wir suchten diesem Uebelstande zunächst dadurch abzuhelfen, dass wir ein kleines Modell der in Zuckerraffinerien angewandten Centrifugalmaschinen, welches durch die Dampfmaschine des Laboratoriums in Bewegung gesetzt wurde, dazu benutzten, die in Wasser und Aether unlösliche Gehirnsubstanz von diesen Flüssigkeiten zu trennen. Dabei fiel es uns auf, dass auch bei längerem und öfterem Auswaschen die Gehirnsubstanz doch immer noch Cholesterin und andere in Aether lösliche Substanzen enthält, und dass deshalb das Protagon durch einen späteren Process doch schliesslich noch von denselben betreit werden musste. Wir vereinfachten die Darstellungsmethode aus diesem Grunde folgendermassen:

Ganz frisches, von Blut und Häuten möglichst vollständig befreites und zerkleinertes Ochsengehirn wurde während etwa 12–18 Stunden in einem grossen Incubator, der beständig auf 45° C erhalten wurde, mit 85% Alkohol digerirt, heiss filtrirt und die ungelöste Gehirnsubstanz 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. Das Digeriren mit Alkohol nahm jeweils mehrere Stunden in Anspruch. Der sich in grosser Menge ausscheidende Niederschlag wurde auf einem Filter gesammelt und in einer Glasflasche 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 Alkohol suspendirt und langsam auf  $45^{\circ}$  C erhitzt. Beim sehr allmählichen Erkalten scheidet sich aus der Lösung das Protagon, genau nach Liebreichs Beschreibung, in Form kleiner mikroskopischer Nadeln ab, die je nach dem Concentrationsgrade der Lösung in Anordnung und Form differiren. Das so umkrystallisirte Protagon wurde auf einem Filter gesammelt, mit Aether ausgewaschen, und zuerst an der Luft, dann über Phosphorsäureanhydrid getrocknet. Bei wiederholtem Umkrystallisiren wurde die Substanz zuerst gepulvert, dann tüchtig mit kaltem Aether geschüttelt, mit Wasser angefeuchtet u. s. w. u. s. w.

Nun schritten wir zur Analyse. Die Verbrennungen wurden mit chromsaurem Bleioxyd unter Vorlage reichlicher Mengen reducirter Kupferdrehspäne im geschlossenen Rohr ausgeführt. Die Stickstoffbestimmungen wurden alle nach Dumas, die Phosphorbestimmungen theils nach Carius'scher Methode (Nr. 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:

**Nr. 1.** Zweimal umkrystallisirtes aus Ochsengehirn dargestelltes Protagon.

0,288 gr. Subst. gab,	0,702 gr. $\text{CO}_2$ entspr.	0,1914 gr. oder	66,46 % C.
» » » »	0,284 » $\text{H}_2\text{O}$ »	0,031 » »	10,96 % H.
0,355 » » »	7 Cc. Stickgas »	.	2,3 % N.
0,296 » » »	0,0116 gr. $\text{Mg}_2 \text{P}_2 \text{O}_7$	.	1,094 % P.

**Nr. 2.** Zweimal umkrystallisirtes aus Ochsengehirn dargestelltes Protagon.  
(Dieselbe Substanz wie Nr. 1.)

0,306 gr. Subst. gab,	0,747 gr. $\text{CO}_2$ entspr.	0,2037 gr. oder	66,58 % C.
» » » »	0,2955 » $\text{H}_2\text{O}$ »	0,0326 » »	10,72 % H.
0,262 » » »	6 Cc. Stickgas »	0,0068 » »	2,6 % N.
0,3925 » » »	0,012 gr. $\text{Mg}_2 \text{P}_2 \text{O}_7$	.	1,107 % P.

**Nr. 3.** Zweimal umkrystallisirtes aus Ochsengehirn dargestelltes Protagon.  
(Von Nr. 1 u. 2 verschiedene Substanz.)

0,284 gr. Subst. gab,	0,691 gr. $\text{CO}_2$ entspr.	0,1884 gr. oder	66,34 % C.
» » » »	0,270 » $\text{H}_2\text{O}$ »	0,03 » »	10,56 % H.
0,388 » » »	8 Cc. Stickgas »	0,00934 » »	2,4 % N.
0,782 » » »	0,0291 gr. $\text{Mg}_2 \text{P}_2 \text{O}_7$	.	1,032 % P.

**Nr. 4.** Zweimal umkrystallisirtes aus Ochsengehirn dargestelltes Protagon.  
(Dieselbe Substanz wie Nr. 3.)

0,2968 gr. Subst. gab. 0,722 gr. CO<sub>2</sub> entspr. 0,196 gr. oder 66,35 % C.  
 » » » » 0,288 » H<sub>2</sub>O » 0,032 » » 10,78 % H.  
 0,5368 » » 0,02 » Mg<sub>3</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> . . . . . 1,081% P.

**Nr. 5.** Einmal umkrystallisirtes aus Hundegehirn dargestelltes Protagon.  
 0,305 gr. Subst. gab. 0,7415 gr. CO<sub>2</sub> entspr. 0,2022 gr. oder 66,3 % C.  
 » » » » 0,296 » H<sub>2</sub>O » 0,0321 » » 10,5 % H.

**Nr. 6.** Einmal umkrystallisirtes aus Hundegehirn dargestelltes Protagon.  
(Dieselbe Substanz wie Nr. 5.)

0,25 gr. Subst. gab. 0,6103 gr. CO<sub>2</sub> entspr. 0,1665 gr. oder 66,6 % C.  
 » » » » 0,249 » H<sub>2</sub>O » 0,0276 » » 11,066% H.

**Nr. 7.** Viermal umkrystallisirtes, im Jahre 1877 von Mr. Larmuth aus  
Pferdegehirn dargestelltes Protagon.

0,214 gr. Subst. gab. 0,5201 gr. CO<sub>2</sub> entspr. 0,1418 gr. oder 66,26 % C.  
 » » » » 0,202 » H<sub>2</sub>O » 0,0224 » » 10,48 % H.

**Nr. 8.** Dreimal umkrystallisirtes Protagon, erhalten durch Umkrystallisiren der Substanz Nr. 3 u. 4.

0,214 gr. Subst. gab. 0,5203 gr. CO<sub>2</sub> entspr. 0,1419 gr. oder 66,3 % C.  
 » » » » 0,2015 » H<sub>2</sub>O » 0,0224 » » 10,467% H.  
 0,480 » » » 9,7 Cc. Stickgas » 0,01098 » » 2,29 % N.  
 0,5164 » » » 0,019 gr. Mg<sub>3</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> . . . . . 1,027% P.

Diese Resultate sind in folgender Tabelle niedergelegt:

1mal umkrystallisirtes Protagon (Hund).		2mal umkrystallisirtes Protagon (Ochs).				3mal umkr. Protag. (Ochs.)	4mal umkr. Protag. (Pferd.)
Nr. 5.	Nr. 6.	Nr. 1.	Nr. 2.	Nr. 3.	Nr. 4.	Nr. 8.	Nr. 7.
C = 66,3	66,6	66,46	66,58	66,34	66,35	66,30	66,26
H = 10,52	11,06	10,96	10,72	10,56	10,78	10,467	10,48
N = —	—	2,3	2,6	2,4	—	2,29	—
P = —	—	1,094	1,107	1,032	1,081	1,027	—

Aus obigen Zahlen berechneten wir für Protagon die empirische Formel:



	berechnet.	gefundenes Mittel.
C <sub>160</sub>	= 1920 = 66,45	66,39
H <sub>308</sub>	= 308 = 10,66	10,69
N <sub>5</sub>	= 70 = 2,42	2,39
P	= 31 = 1,07	1,068
O <sub>35</sub>	= 580 = 19,40	—
	2889	100,00

Liebreich hatte Protagon die Formel:



gegeben. Er veröffentlichte nur drei Phosphorbestimmungen (die 1.1; 1.1; und 1.5% P ergaben) und scheint das höchste Resultat als das beste angesehen zu haben, während wir, aus unseren vollkommen übereinstimmenden und zahlreicheren Analysen schliessend, seine niederen Zahlen als nahezu richtig betrachten.

Wir halten es für unmöglich, dass bei näherer Betrachtung obiger Analysen ein anderer Schluss gezogen werden kann, als der: «Protagon ist eine chemische Verbindung!» zu welchem wir uns um so mehr berechtigt glauben, als dieselben von mehreren Portionen eines, zu verschiedenen Zeiten und auf verschiedene Art und Weise, aus der Gehirnschubstanz verschiedener Thiere dargestellten Körpers ausgeführt wurden. Zu Analysen Nr. 5, 6, und 7 wurde nämlich nach Liebreich's Methode, zu den anderen nach unserer vereinfachten Methode dargestelltes Protagon verwendet. Ferner machen wir noch besonders darauf aufmerksam, dass, nachdem die Analysen Nr. 3 und 4 ausgeführt worden, ein Theil der noch übrigen Substanz mit Aether behandelt und dann umkrystallisirt zu Analyse Nr. 8 verwendet wurde, welche letztere durch ihre Uebereinstimmung mit den beiden vorangegangenen den besten Beweiss für die Reinheit und Unveränderlichkeit des hierzu verwendeten Protagons gibt.

Es verdient ferner hier noch erwähnt zu werden, dass wir bei der Darstellung sowohl, als auch beim Umkrystallisiren von Protagon die Lösungen nie über 45° C erwärmten; da wir überzeugt sind, dass Liebreich mit Recht annimmt, dass sich dasselbe in alkoholischer Lösung über 50° C. erhitzt, zu zersetzen beginnt.

Das Auflösen des Protagons sowohl, als auch die Filtration der gesättigten Lösung wurde in einem grossen Incubator ausgeführt, dessen Temperatur 45° C betrug. Hörte nun die Wärmezufuhr auf, so war die eintretende Temperaturerniedrigung nur eine äusserst langsame, was folgende Beobachtung beweist: Bei einer Laboratoriumstemperatur

von  $17,5^{\circ}$  C fiel diejenige des Incubators in 17 Stunden 15 Minuten von  $41,25^{\circ}$  auf  $27,5^{\circ}$  also um  $13,75^{\circ}$ .

Wird eine nahezu concentrirte Lösung von Protagon auf diese Weise erkalten gelassen, so scheidet sich dasselbe immer in Nadeln ab, die sich meistens rosettenförmig zusammenlagern, und die bei vollständiger Concentration der Lösung, genau Liebreichs Angaben entsprechend, ein gekrümmtes Aussehen annehmen. Findet das Erkalten indessen rascher statt, so scheidet sich der Körper in amorpher, granularer Form ab.

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 erst bei  $200^{\circ}$  C zu schmelzen beginnt, wobei es einen tief braunen Syrup bildet.

Um zu zeigen, dass Protagon durch längere Einwirkung von kochendem Aether zersetzt wird, wurde zweimal umkrystallisirte Substanz (dieselbe die zu Analysen Nr. 3 u. 4 diente) in einer mit Rückflusskühler versehenen Kochflasche mit einem grossen Quantum Aether übergossen, derselbe im Wasserbad 15 Stunden lang im Kochen erhalten, erkalten gelassen, filtrirt und die ungelöste Substanz bei  $45^{\circ}$  C aus Weingeist umkrystallisirt. Der Körper scheidet sich in körnigen Massen aus, die indess unter dem Mikroskop von Protagon verschiedenes Aussehen besitzen; Nadeln wurden nicht erhalten.

Die Analyse ergab:

1) 0,282 gr. Substanz gaben 0,65 gr.  $\text{CO}_2$  entsprechend 63,2% C und 0,262 gr.  $\text{H}_2\text{O}$  entsprechend 10,3% H.

2) 0,315 gr. Substanz gaben 0,729 gr.  $\text{CO}_2$  entsprechend 63,1% C und 0,297 gr.  $\text{H}_2\text{O}$  entsprechend 9,4% H.

3) 0,382 gr. Substanz gaben 0,0099 gr.  $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$  entsprechend 0,72% P.

Folgende Zusammenstellung veranschaulicht den Unterschied in der Zusammensetzung des Protagons und derjenigen

des aus demselben durch 15 stündiges Kochen mit Aether erhaltenen Körpers.

	2mal umkrystallisiertes Protagon.		Mit Aether behandeltes Protagon.
C =	66,34	.	63,2 . 63,1
H =	10,56	.	10,3 . 9,4
N =	2,40	.	— . —
P =	1,03	.	0,72 . —

Auffallend bleibt es dabei allerdings, dass es auf diese Weise nicht möglich ist, aus Protagon einen vollständig phosphorfreen Körper zu erhalten.

Indem wir hiermit den Bericht über unsere Untersuchungen abschliessen, glauben wir durch dieselben Liebreichs Angaben im Wesentlichen bestätigt und den Beweis von der Existenz des Protagons geliefert zu haben. Es ist zwar richtig, dass unsere Analysen, mit denen Liebreichs verglichen, einige abweichende Zahlen ergaben und dadurch unter Anderem zeigten, dass derselbe nicht berechtigt war, seinen Berechnungen einzelnstehende, von den übrigen bedeutend abweichende Analysen zu Grunde zu legen. Wir erklären indess die grössere Genauigkeit der unserigen aus der Anwendung von chromsaurem Bleioxyd an Stelle von Kupferoxyd zu den Verbrennungen.

Die Zersetzungsprodukte von Protagon gedenken wir in der nächsten Zeit einem eingehenden Studium zu unterwerfen.

Manchester, im Mai 1879.

Bemerkung. Die Angriffe, welche die Herrn Verfasser dieser Abhandlung gegen die Angaben von Diaconow richten, veranlassen mich zu folgender Erklärung:

Alles was Diaconow über die Constitution des Lecithins, deren Kenntniss wir seinen vortrefflichen Arbeiten verdanken, und über die Existenz des Protagons publicirt hat, ist nur als vorläufige Mittheilung anzusehen. Ehe er seine Arbeiten abzuschliessen vermochte, wurde er durch Krankheit an das Bett gefesselt und starb nach halbjährigem Leiden. Die letzten in den von mir herausgegebenen medicinisch-chemischen Untersuchungen, Heft 3, S. 405, publicirten Bemerkungen sind auf dem Krankenlager wenige Wochen vor seinem Tode verfasst. Wenn die Angaben von Diaconow einige Fragen offen lassen und sich nicht

über alle Einzelheiten verbreiten, so kann er dafür nicht verantwortlich gemacht werden. Die auf Seite 269 vorstehender Abhandlung gegebene Beurtheilung der Angaben von Diaconow scheint mir nicht gerecht. Wenn z. B. eine wässrige Lösung mehrmals mit Aether behandelt wird, kann sie doch keine hohe Temperatur haben.

Die mühevollen von Liebreich in meinem Laboratorium zuerst erfolgreich begonnenen, dann von Diaconow fortgesetzten Untersuchungen der phosphorhaltigen Substanzen des Gehirns sind, abgesehen von einigen gelegentlich von mir ausgeführten Proben, nicht weitergeführt, weil es an einem scharfen Criterium zur Entscheidung der Frage, ob das Lecithin in der Nervensubstanz mit dem Cerebrin in chemischer Verbindung sich befindet, noch fehlt; ebenso ist auch die Verbindung des Lecithins mit Vitellin im Eidotter, mit Blutfarbstoff in den Blutkörperchen nicht sicher gestellt.

F. Hoppe-Seyler.