

Über Metabolin und Antibolin aus Hefe.

Von
E. Vahlen.

(Der Redaktion zugegangen am 1. April 1919.)

Vor einigen Jahren¹⁾ habe ich zwei aus Rinderpankreas gewonnene Stoffe Metabolin und Antibolin beschrieben, von denen der eine die alkoholische Gärung beschleunigt, der andere sie verzögert, und welche die merkwürdige Eigenschaft besitzen, sich durch intramolekulare Umlagerung ineinander zu verwandeln. Das Metabolin hatte ferner die Fähigkeit, bei experimentellen Glykosurien die Menge des im Harn ausgeschiedenen Zuckers in bedeutendem Maße herabzusetzen: es handelte sich um Tiere, die durch Injektion von Phloridzin oder Adrenalin²⁾ oder durch Pankreasexstirpation³⁾ diabetisch gemacht worden waren. Diese Wirkung konnte das Metabolin nur nach parietaler Einverleibung im Organismus entfalten; bei Resorption im Verdauungskanal dagegen erlitt es eine Umwandlung in Antibolin, das die intermediäre Zuckerverzersetzung im entgegengesetzten Sinne beeinflusst.

Es war daher für die therapeutische Verwertung erwünscht, ein Derivat des Metabolins darzustellen, das zwar nicht mehr in Antibolin umgelagert werden kann, dagegen die beschleunigende Wirkung auf alkoholische Gärung und

¹⁾ E. Vahlen, Über die Einwirkung bisher unbekannter Bestandteile des Pankreas. II. Mitteilung. Diese Zeitschr. Bd. 90, S. 158.

²⁾ E. Vahlen, ebd. I. Mitteilung. Ibid. Bd. 59, S. 194.

³⁾ L. Mohr und E. Vahlen, Versuche mit Metabolin an diabetischen Hunden. Ibid. Bd. 90, S. 198.

intermediäre Zuckerspaltung nicht verloren hat. Dies ist nunmehr gelungen, nachdem in der Hefe ein neues Substrat zur Darstellung von Metabolin gefunden worden war.

I. Darstellung von Metabolin aus Hefe.

Zur Darstellung des Metabolins aus Hefe bediente ich mich der früher auf das Pankreas angewandten Chlorzinkmethode¹⁾. Durch Erhitzen auf 120° getrocknete und zu feinstem Pulver verriebene Preßhefe wird mit alkoholischer Chlorzinklösung, die 50 g Chlorzink in 100 ccm enthält, vermischt: auf je 50 g Trockenhefe kommen 75 ccm der Chlorzinklösung. Dieses in einer Porzellanschale gut zusammengerührte Gemenge blieb bis zur Verflüchtigung des Alkohols auf siedendem Wasserbad, dann kam es in einen Trockenschrank bei 150—160°. Eine erheblich geringere Temperatur bei der angewandten Konzentration des Chlorzinks, z. B. 120—130°, läßt die Bildung von Metabolin fast auf Null herabsinken, höhere Temperaturen beeinträchtigen die Ausbeute, indem ein großer Teil wieder zerstört wird. Es empfiehlt sich, die bei hoher Temperatur weich gewordene Masse noch heiß mehrmals umzuwenden und mit einem metallenen Spatel gründlich durchzukneten, schließlich nach zeitweiligem Abkühlen, wobei sie wieder hart und spröde wird, zu pulvern. Das Erhitzen wird so lange fortgesetzt, bis das Reaktionsprodukt gleichmäßig schwarz geworden ist; bei der Menge von 50 g Hefe gebraucht man dazu etwa 1 Stunde. Darauf läßt man die Masse mit Wasser übergossen so lange stehen, bis sie ganz weich geworden, bringt sie auf ein Filter und wäscht unter öfterer Erneuerung desselben so lange, bis eine Probe des Filtrates keine Reaktion auf Zink mehr gibt. Nun wird sie in einer Porzellanschale mit 250 ccm 3% iger Ätzalkalilauge einige Zeit zum Sieden erhitzt, wobei ein Teil in Lösung geht; es wird aber nicht erst abfiltriert, sondern, ohne das Gelöste von der großen Menge des Ungelösten zu trennen, sogleich mit Schwefelsäure angesäuert, auf ein Filter geworfen und gründ-

¹⁾ l. c. Bd. 90, S. 164.

lich ausgewaschen. Jetzt zieht man den Filtrerrückstand mit 250 ccm 2—3%iger Ammoniaklösung in der Siedehitze wiederholt aus, wobei die Hauptmenge ungelöst zurückbleibt. Die filtrierten und vereinigten Ammoniakauszüge werden mit Schwefelsäure gefällt und der abfiltrierte Niederschlag bis zum Verschwinden der Schwefelsäurereaktion ausgewaschen. Der nun gewonnene Filtrerrückstand — Reaktionsprodukt aus 50 g Trockenhefe — wird mit einer heißen Lösung von 6 g Oxalsäure in 30 ccm Wasser zusammengerührt, zum Sieden erhitzt, mit 200 ccm Wasser verdünnt und noch einmal aufgekocht, es muß sich fast alles lösen; schließlich durch Faltenfilter filtriert. Diese Oxalsäurelösung enthält das Hefe-Antibolin, das durch teilweise Neutralisierung der Säure mit Ätzalkalilauge als Metabolin ausgefällt wird: Man muß so lange von der Lauge hinzufügen, als noch ein Niederschlag entsteht, aber gleichzeitig darauf achten, daß die Reaktion stark sauer bleibt; wird diese neutral oder alkalisch, so tritt erst teilweise, dann vollständige Lösung des Ausgefällten ein. Die Ausscheidung des Niederschlages wird durch Erwärmen auf einige dreißig Grad begünstigt, die darüberstehende Flüssigkeit muß farblos oder höchstens schwach gelb gefärbt sein; andernfalls ist nicht genügend von der Lauge hinzugefügt und noch nicht alles Metabolin ausgeschieden worden. Der Niederschlag ist das gesuchte Hefe-Metabolin, es wird abfiltriert und ausgewaschen. Das Filtrat darf kein Antibolin mehr enthalten, also keinen Niederschlag mehr geben mit Schwefelsäure oder Benzolsulfosäure oder Mekonsäure usw. Das Metabolin wird so lange ausgewaschen, bis es frei von Oxalsäure ist. Durch wiederholtes Lösen und Fällern wird das Metabolin weiter gereinigt. Es muß vollkommen frei von Phosphor und Chlor sein, enthält dann aber immer noch Schwefel, der unter einem gewissen Mindestgehalt nicht entfernt werden kann, also in diesem Betrage keine Verunreinigung, sondern einen Bestandteil des Metabolins darstellt. Die Schwefelbestimmungen wurden in der Weise ausgeführt, daß die bei 100—110° getrocknete Substanz mit der mehrfachen Menge einer Mischung von gleichen Teilen Natriumsuperoxyd und Natriumkarbonat im

Nickeltiegel verascht und die Schwefelsäure als Baryumsulfat gefällt wurde.

0,5031 g	Substanz	gaben	0,0590 g	Ba SO ₄	=	1,62%	S
0,8101 "	"	"	0,0746 "	"	=	1,26%	"
0,4100 "	"	"	0,0369 "	"	=	1,24%	"
0,3044 "	"	"	0,0320 "	"	=	1,44%	"
0,7545 "	"	"	0,0886 "	"	=	1,62%	"

Die Elementaranalyse des bis zu einem konstanten Schwefelgehalt gereinigten Metabolins ergab folgende Werte:

20,505 mg Substanz gaben 41,261 mg CO₂ und
12,320 mg H₂O = 54,88% C; 6,68% H.

20,460 mg Substanz gaben 40,955 mg CO₂ und
11,800 mg H₂O = 54,88% C; 6,41% H.

0,2455 g Substanz gaben 0,4951 g CO₂ und
0,1478 g H₂O = 55,08% C; 6,69% H.

0,1842 g Substanz gaben 0,3713 g CO₂ und
0,1115 g H₂O = 54,95% C; 6,73% H.

35,020 mg Substanz gaben 3,2 ccm N bei 716 mm und 26° = 9,54% N

35,090 " " " 3,15 " " " 713 " " 25° = 9,37% "

0,2335 g " " 21,4 " " " 754 " " 28° = 9,95% "

0,2193 " " " 19,7 " " " 752 " " 27° = 9,61% "

Im Mittel sind also gefunden worden:

54,7% C; 6,63% H; 9,66% N; 1,43% S; 27,58% O.

Für das Pankreas-Metabolin war gefunden worden¹⁾:

59,26% C; 6,64% H; 8,65% N; 25,45% O.

Zwischen Pankreas- und Hefe-Metabolin besteht Übereinstimmung nur hinsichtlich des Wasserstoffgehaltes, der 6,64% bzw. 6,63% beträgt; der Stickstoffgehalt des Hefe-Metabolins, 9,66%, ist nur 1% höher als der des Pankreas-Metabolins, 8,65%; noch größer ist der Unterschied des Kohlenstoffgehaltes, der im Hefe-Metabolin, 54,7%, um 4 1/2% niedriger ist als im Pankreas-Metabolin mit 59,26%. Im Vergleich mit den Proteinstoffen, sowohl den eigentlichen Albuminstoffen, als auch den Albuminoiden (Keratin, Leim etc.) mit 50—56% C und 15—18% N zeichnen sich die Metaboline durch einen hohen Kohlenstoffgehalt und einen niedrigen

¹⁾ l. c. S. 167.

Stickstoffgehalt aus; beides, sowie die braune Farbe, nähert sie den Melaninen.

Während die Alkaliverbindungen des Metabolins sich in Wasser leicht und auch in Weingeist lösen, sind die Verbindungen mit alkalischen Erden und Schwermetallen unlöslich bzw. schwer löslich. Es werden daher Antibolinlösungen in Milchsäure gefällt von: Chlorcalcium, Chlorbaryum, Bleiacetat, Zinkacetat, Kupferacetat, Eisenchlorid, Quecksilberchlorid, Silbernitrat; desgleichen verursachen Ferrocyankalium und Ferricyankalium Niederschläge.

Das Metabolin geht beim Trocknen allmählich in eine Modifikation über, die weder durch Alkali noch durch Milchsäure und die übrigen Substanzen, welche sonst eine Umwandlung in Antibolin bewirken, auch nicht beim Erwärmen vollkommen in Lösung gebracht werden kann. Bei Metabolinpräparaten, die nach Behandeln mit Alkohol und Äther an der Luft oder bei niedriger Temperatur, 30—40°, getrocknet sind, geht diese Umwandlung viel langsamer vor sich, es erfordert sehr viel mehr Zeit, ehe sie zum größten Teil unlöslich geworden sind. Sehr rasch erfolgt diese Umwandlung bei höherer Temperatur, also durch Trocknen bei 100° und darüber. Man kann sie dann durch Kochen mit Ammoniak oder Ätzalkalilauge, allerdings unter Zersetzung eines je nach der Stärke der Lauge größeren oder geringeren Anteils in Lösung bringen, aus der Säure wieder das Metabolin von den ursprünglichen Eigenschaften fällt. Aber nicht nur in freiem Zustande, sondern auch an Alkali gebunden, geht das Metabolin bei scharfem Trocknen oder längerem Aufbewahren teilweise in jene unlösliche Modifikation über. Am besten ist es, mit Alkali oder Ammoniak eine neutrale Lösung von Metabolin herzustellen und diese einzuengen; zum Schluß lasse man bei niedriger Temperatur fast vollständig verdunsten und nach dem Fällern und Waschen mit Alkoholäther bei 30—40° trocknen. Ein solches Präparat bleibt längere Zeit, namentlich bei Anwendung von Wärme, in Wasser löslich. Ist es nach längerem Aufbewahren zum Teil unlöslich geworden, so setzt man das Metabolin mit Salzsäure in Freiheit,

kocht es mit der nötigen Menge Oxalsäure und fällt aus der gewonnenen Lösung von Antibolin das Metabolin durch eines der Reagentien, welche jenes in dieses umwandeln. Noch besser aber, um vor Verlusten durch Umwandlung des Metabolins in die unlösliche Modifikation bewahrt zu bleiben, ist das Antibolin in Lösung aufzuheben.

II. Gegenseitige Umlagerung von Metabolin und Antibolin.

Wie schon gesagt, verhalten sich Metabolin und Antibolin aus Hefe bezüglich ihrer reziproken Umwandlung wie die entsprechenden Substanzen aus Pankreas¹⁾; nur hat sich die Zahl der Stoffe, die auf ihre Fähigkeit, diese Umlagerung zu bewirken, geprüft worden sind, erheblich vermehrt.

Frisch gefälltes Metabolin wird unter Verwandlung in Antibolin von einer Reihe organischer Säuren gelöst: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, β -Oxybuttersäure, iso-Oxybuttersäure, Glykolsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Mandelsäure; gewiß werden noch manche andere organische Säuren, die noch nicht daraufhin untersucht worden sind, die gleiche Wirkung besitzen. Von anorganischen Säuren sind nur Phosphorsäure und Arsensäure imstande, die Umlagerung Metabolin \rightarrow Antibolin herbeizuführen.

In Lösungen von Antibolin in den genannten Säuren bewirken eine Fällung durch Umwandlung in Metabolin die Mehrzahl der gebräuchlichen Mineralsäuren, also: die Halogenwasserstoffsäuren, Salpetersäure und Schwefelsäure; ferner die aromatischen Sulfosäuren, wie: Benzolsulfosäure, Phenolsulfosäuren, Salizylsulfosäure, Naphtalinsulfosäuren etc.; außerdem eine kleinere Zahl organischer Säuren: Mekonsäure, Chelidonsäure, Gallusgerbsäure (Tannin), Ferro- und Ferricyanwasserstoffsäure; endlich Pikrinsäure.

Von den aromatischen Sulfosäuren macht eine Ausnahme die Sulfanilsäure; diese fällt nicht nur nicht Metabolin aus

¹⁾ l. c. Bd. 90, S. 172.

Antibolinlösungen, sondern löst ersteres unter Umwandlung in Antibolin.

Viele in den Kreis der Untersuchung gezogenen Stoffe erwiesen sich bezüglich der Umlagerung Metabolin \rightleftharpoons Antibolin als vollkommen indifferent: sie vermochten weder Metabolin zu lösen, noch in Antibolinlösungen einen Niederschlag hervorzurufen. Aus dieser Gruppe von Substanzen verdienen besondere Erwähnung: die Dehydracetsäure wegen ihrer Verwandtschaft zur Mekonsäure und Chelidonsäure¹⁾, die Gallussäure, deren Muttersubstanz die Gallusgerbsäure Antibolin in Metabolin umlagert, und die Borsäure.

Die Energie, mit welcher die einzelnen wirksamen Stoffe die Umlagerung Metabolin \rightleftharpoons Antibolin vollbringen, ist verschieden groß. Ich hatte schon früher darauf hingewiesen²⁾, daß z. B. Milchsäure leichter Metabolin in Antibolin zu verwandeln schien als Essigsäure; noch größer war der Unterschied der Mekonsäure und Chelidonsäure im Vergleich mit den Mineralsäuren bezüglich ihrer Wirksamkeit bei der entgegengesetzten Umwandlung. Es werden im Folgenden Versuche beschrieben, in denen diese Unterschiede gemessen und in bestimmten Zahlengrößen ausgedrückt sind.

Es wurden Antibolinlösungen mittels folgender Säuren hergestellt: Milchsäure, Brenztraubensäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Weinsäure, Phosphorsäure, und zwar in äquimolekularen Lösungen, ausgehend von der am schwersten löslichen Säure, der Bernsteinsäure, die höchstens zu 5% sich in kaltem Wasser löst. Es wurde deshalb eine 4%ige Lösung dieser Säure angewandt. Da das Molekulargewicht der Bernsteinsäure 118 beträgt und $118 : 4 = 29,5$, so wurden alle übrigen Säuren in Lösungen angewandt, die ein Dreißigstel ihres Molekulargewichtes in Grammen auf 100 ccm enthielt. Dann wurden von frischgefälltem Metabolin 3%ige Lösungen in diesen Säuren hergestellt.

Zuerst verglich ich Antibolinlösungen in Milchsäure, Zitronensäure und Oxalsäure bezüglich ihrer Fällbarkeit durch

¹⁾ l. c. Bd. 90, S. 177.

²⁾ l. c. Bd. 90, S. 172.

Mekonsäure und Chelidonsäure; die erstere in 0,8% iger, die letztere in 0,38% iger Lösung. Um aus 0,5 ccm der Oxalsäurelösung alles Antibolin als Metabolin auszufällen, genügten 0,1 ccm der Mekonsäurelösung; das Filtrat des Niederschlages war farblos und gab keinen weiteren Niederschlag mit Mekonsäure. Von der Chelidonsäurelösung waren auf 0,5 ccm der Oxalsäurelösung 1,1 ccm notwendig, um eine vollständige Umwandlung des Antibolins in Metabolin zu bewirken. Da das Molekulargewicht der Mekonsäure 200 beträgt, das der Chelidonsäure 184 nicht weit davon abweicht, so hätte man, falls diese beiden Säuren bei der Umwandlung Antibolin \rightarrow Metabolin eine gleich große Energie entfaltet, erwarten müssen, daß von der Chelidonsäurelösung, deren Konzentration halb so stark war als die der Mekonsäure, etwa doppelt so viel von der Chelidonsäurelösung nötig sein mußte als von der Mekonsäurelösung zur vollständigen Umwandlung einer gleichen Menge von Antibolin; statt dessen war die elffache Menge notwendig. Es hat sich also die Mekonsäure in der Fähigkeit, Antibolin in Metabolin zu verwandeln, etwa sechsmal stärker als die Chelidonsäure bewiesen. Da aber die Mekonsäure- und die Chelidonsäurelösung nicht die gleiche Konzentration besaßen, weder dem molekularen noch dem absoluten Gewichte nach, so mochte dieser große Unterschied zum Teil wenigstens in der höheren Konzentration der Mekonsäurelösung begründet sein, eine Vermutung, die weitere Versuche zwar bestätigten, durch welche aber gleichfalls eine erhebliche Überlegenheit der Mekonsäure über der Chelidonsäure hinsichtlich der geprüften Funktion bewiesen wurde.

Die Zitronen- und Milchsäurelösungen des Antibolins verhielten sich im großen und ganzen ebenso wie die Oxalsäurelösung. Es wurde auf je 0,5 ccm beider Lösungen von der Mekonsäurelösung 0,1 ccm, von der Chelidonsäurelösung 0,9 ccm gebraucht, um eine vollständige Umwandlung des Antibolins in Metabolin zu erzielen. Des weiteren wurden 3% ige Lösungen von Antibolin in Lösungen von Weinsäure und Brenztraubensäure von gleicher Molekularkonzentration wie die vorher benutzten Säuren geprüft. Je 0,5 ccm dieser Anti-

bolinlösung bedurften 0,1 ccm der Mekonsäurelösung zur vollkommenen Umwandlung des Antibolins in Metabolin, von der Chelidonsäurelösung 0,9 ccm. Es ergibt sich aus den angeführten Versuchen erstens, daß die einmal gefundene Menge von Mekonsäure und Chelidonsäure, welche nötig ist, um eine bestimmte Quantität von Antibolin umzuwandeln, bei gleich bleibender Konzentration der Lösung eine konstante Größe ist, und zweitens, daß die Kraft mit der Oxalsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Weinsäure und Brenztraubensäure die Umwandlung Metabolin \rightarrow Antibolin bewirken, bei der angewandten Konzentration ziemlich gleich ist. Anders verhält sich die Phosphorsäure: 0,5 ccm der 3%igen Antibolinlösung in dieser verlangten 0,25 ccm der Mekonsäurelösung, ehe alles Antibolin in Metabolin umgewandelt und ausgefällt war. Es hat also die Phosphorsäure — unter den obwaltenden Bedingungen des Experimentes — die angewandten organischen Säuren in der Fähigkeit, Metabolin in Antibolin zu verwandeln, um das Zweiundeinhalbfache übertroffen. Von der Chelidonsäurelösung verlangten 0,5 ccm der Antibolin-Phosphorsäurelösung 1,4 ccm zur vollständigen Umwandlung des Antibolins in Metabolin; gemessen an der Wirksamkeit der Chelidonsäure zeigt sich also die Kraft der Phosphorsäure, Metabolin in Antibolin zu verwandeln, den angewandten organischen Säuren immer noch überlegen, aber nicht in dem gleichen Maße wie gegenüber der Mekonsäure, die freilich in doppelter Konzentration angewandt worden ist als die Chelidonsäure.

Zum Vergleich der Wirkungsstärken von Salzsäure und Mekonsäure wurden zu 0,5 ccm der 3%igen Phosphorsäure-Antibolinlösung 0,25 ccm der 0,8%igen Mekonsäurelösung hinzugefügt, welche sogleich, entsprechend der eben mitgeteilten Erfahrung, eine vollständige Ausfällung des Metabolins bewirkte. Andere Proben von je 0,5 ccm der Phosphorsäure-Antibolinlösung, mit Normal-Salzsäure versetzt, brauchten 1,0 ccm davon, ehe eine opaleszente Trübung wahrnehmbar wurde, die beim Erwärmen wieder verschwand; es waren 1,4 ccm der Salzsäure zur vollkommenen Umwandlung des

gelösten Antibolins erforderlich. Man gewinnt daraus eine deutliche Vorstellung von der außerordentlich viel größeren Kraft, mit der die Mekonsäure im Vergleich zur Salzsäure die Umlagerung herbeiführt, da 0,25 ccm der Mekonsäurelösung denselben Wirkungsgrad hatten als 1,4 ccm der Normal-Salzsäure, wobei zu bedenken, daß letztere 3,7%ig, jene nur 0,8%ig war; der Unterschied erscheint aber noch ungeheurer, wenn man die molekulare Konzentration in Betracht zieht, da das Molekulargewicht der Salzsäure 36,5, das der Mekonsäure 200 beträgt.

Endlich wurden an der gleichen Phosphorsäure-Antibolinlösung Schwefelsäure und Benzolsulfosäure miteinander verglichen, beide in Normallösungen: 0,5 ccm der Antibolinlösung erforderten 1,4 ccm der Schwefelsäurelösung und 0,2 ccm der Benzolsulfosäurelösung zur vollkommenen Umwandlung des Antibolins in Metabolin. Die Benzolsulfosäure erwies sich als sehr viel stärker wie die Schwefelsäure, aber unter Berücksichtigung der viel höheren Konzentration als viel schwächer als die Mekonsäure. Durch diese Versuche wird meine frühere, nur auf qualitative Proben sich stützende Behauptung, daß Mekonsäure in besonders starkem Maße die Umwandlung Antibolin \rightarrow Metabolin herbeiführe und daß auch Sulfosäuren die Mineralsäuren an Wirksamkeit übertreffen, vollauf bestätigt und in bestimmten Zahlen ausgedrückt.

Im Folgenden wird eine zweite Versuchsreihe zur Demonstration der wechselnden Stärke verschiedener Stoffe bei der Umwandlung Antibolin \rightarrow Metabolin mitgeteilt. Es ist ausgegangen worden von einer 1%igen Lösung von Antibolin in Oxalsäure; je 10 ccm davon mit Schwefelsäure ausgefällt, gründlich ausgewaschen und jede Portion frischgefällten Metabolins = 0,1 g in je 10 ccm äquimolekularer Lösungen von Phosphorsäure, Oxalsäure, Brenztraubensäure, Weinsäure und Zitronensäure unter gelindem Erwärmen gelöst. Jede dieser Lösungen enthielt den 30. Teil des Molekulargewichtes der genannten Säuren in 100 ccm, also in runden Zahlen 3% für Phosphorsäure, Oxalsäure, Brenztraubensäure, Milchsäure, 5% für Weinsäure und 6% Zitronensäure. In gleicher Weise wurden

Lösungen hergestellt von Bernsteinsäure 4%, Mandelsäure 5% und Essigsäure 2%. Während aber die erstgenannten Säuren je 0,1 g frischgefälltes Metabolin auf 10 ccm bei schwachem Erwärmen vollkommen auflösten, so daß nach dem Filtrieren nichts auf dem Filter zurückblieb, gelang dies bei den drei zuletzt genannten Säuren nicht. Und zwar wies die geringste Lösungskraft die Essigsäure auf; auch nach dem Erwärmen hatte sie so wenig von dem Metabolin aufgelöst, daß das gewonnene Filtrat fast farblos war und mit einer 4%igen Lösung von Benzolsulfosäure erst nach geraumer Frist eine geringe Spur eines Niederschlages auftreten ließ. Es bestätigt sich also hier meine früher ausgesprochene Vermutung, daß die Fähigkeit der Essigsäure, Metabolin in Antibolin zu verwandeln, hinter derjenigen der Milchsäure (und anderer organischer Säuren) zurückbleibt. Von der Essigsäure sind viel höhere Konzentrationen erforderlich, um Metabolin in Lösung zu bringen. Die Bernsteinsäure erwies sich sehr viel wirksamer als die Essigsäure, indem bei obiger Konzentration zwar ein erheblicher Teil von 0,1 g Metabolin ungelöst blieb, aber doch immerhin ein braunes Filtrat erhalten wurde, worin 4%ige Benzolsulfosäure sofort einen braunen, flockigen Niederschlag erzeugte. Die Mandelsäure steht in ihrer Auflösungskraft für Metabolin zwischen Essigsäure und Bernsteinsäure. Es versteht sich von selbst, daß die drei Säuren bei folgender vergleichender Prüfung nicht weiter in Betracht kamen. Zu dieser wurden benutzt die Antibolinlösungen in Phosphorsäure, Oxalsäure, Brenztraubensäure, Milchsäure, Weinsäure und Zitronensäure. Jede dieser äquimolekularen Lösungen, und zwar mit $\frac{M}{30 \text{ g}}$: 100 ccm, enthielten 0,1 g Antibolin auf 10 ccm = 1%. Für die entgegengesetzte Umlagerung kamen in Anwendung Mekonsäure, Chelidonsäure und Benzolsulfosäure, und zwar da die Chelidonsäure sich nur zu 0,3% in kaltem Wasser löst, d. h. das Molekulargewicht 184 : 613, auch die beiden andern Säuren in gleicher molekularer Konzentration $\frac{M}{613}$: 100, also die Mekonsäure zu 0,32%, die Benzolsulfosäure zu 0,26%.

Es wurden von den obigen Antibolinlösungen je 0,5 ccm in ein Reagensglas gebracht und mittels einer in hundertstel Kubikzentimeter geteilten Pipette so viel von der Mekonsäure-, Chelidonsäure- und Benzolsulfosäurelösung hinzugefügt, bis alles Antibolin in Metabolin verwandelt war. Dabei wurde durch vorsichtigen, tropfenweisen Zusatz des Reagenses die Grenze ermittelt, bei der nach Erzeugung der Fällung eben ein farbloses Filtrat erhalten werden konnte, in dem ein weiterer Zusatz des Reagenses keinen Niederschlag mehr hervorbrachte. So benötigten zur vollständigen Umwandlung des Antibolins in Metabolin je 0,5 ccm der Lösung in:

Weinsäure	0,1 ccm	Mekonsäurelösung
Zitronensäure	0,1 "	"
Milchsäure	0,1 "	"
Brenztraubensäure	0,15 "	"
Oxalsäure	0,2 "	"
Phosphorsäure	0,25 "	"

Also auch hier ergibt sich wie in den früheren Versuchen (trotz der Verschiedenheit der Konzentrationen, die in jenen 3% für die Antibolinlösungen statt 1% und 0,8% statt 0,32% für die Mekonsäurelösung betrug), daß die Energie, welche die Phosphorsäure des Antibolins in Metabolin durch die Mekonsäure entgegengesetzt, sehr viel größer ist als jene der zum Vergleich herangezogenen organischen Säuren. Auch in den früheren Versuchen brauchten je 0,5 ccm Antibolinlösung der organischen Säuren 0,1 ccm der Mekonsäurelösung, während 0,5 ccm der Phosphorsäurelösung 0,25 ccm von der Mekonsäurelösung beanspruchten. Nur die Brenztraubensäure und noch mehr die Oxalsäure hat in den neuen Versuchen einer größeren Menge der Mekonsäure das Gleichgewicht gehalten.

Von der Chelidonsäurelösung verlangten je 0,5 ccm der Antibolinlösungen in:

Weinsäure	0,25 ccm	Chelidonsäurelösung
Zitronensäure	0,25 "	"
Milchsäure	0,25 "	"
Brenztraubensäure	0,5 "	"
Oxalsäure	1,0 "	"
Phosphorsäure	1,6 "	"

Zunächst zeigt sich hier dieselbe Reihenfolge wie bei der Mekonsäure, ferner erweist sich die Chelidonsäure als weniger wirksam. Indessen ist der Unterschied der einzelnen Säurelösungen in ihrem Verhalten gegen Chelidonsäure etwas anders als gegen Mekonsäure: Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure bilden wieder eine Gruppe; die Brenztraubensäure besitzt, gemessen an der Chelidonsäure, eine doppelt so große Kraft, Metabolin in Antibolin umzuwandeln, als jene; die Oxalsäure die vierfache und die Phosphorsäure sogar die sechsfache. Die hier gefundenen relativen Unterschiede zwischen Chelidonsäure und Mekonsäure können mit den früher ermittelten nicht verglichen werden, weil dort Mekonsäure und Chelidonsäure nicht in äquimolekularen Lösungen angewandt wurden, sondern die Chelidonsäurelösung in dieser Hinsicht nur halb so stark war als die Mekonsäurelösung.

Benzolsulfosäure in gleicher Molekularkonzentration als Mekonsäure und Chelidonsäure angewandt, erwies sich schwächer in ihrer Wirkung als diese: je 0,5 ccm der Antibolinlösungen in Weinsäure und Milchsäure verlangten 4 ccm der Benzolsulfosäurelösung zur vollkommenen Umwandlung des Antibolins in Metabolin, also das 40fache der Mekonsäurelösung.

Zum Vergleich der Benzolsulfosäure mit Schwefelsäure und Salzsäure wurden alle drei in $\frac{n}{10}$ -Lösungen angewandt: 0,5 ccm der Antibolin-Zitronensäurelösung brauchten zur Umwandlung des Antibolins 0,15 ccm der $\frac{n}{10}$ -Benzolsulfosäure; von $\frac{n}{10}$ -Schwefelsäure genügten auch 15 ccm nicht, um in 0,5 ccm Antibolin-Zitronensäurelösung überhaupt einen Niederschlag hervorzurufen. Ebenso wie die Zitronensäurelösung verhielt sich die Weinsäurelösung; 0,5 ccm derselben verlangten von der $\frac{n}{10}$ -Benzolsulfosäure 0,15 ccm zur Umwandlung des Antibolins, während 15 ccm einer $\frac{n}{10}$ -Salzsäure keine Spur eines Niederschlags hervorbrachte. Es hat sich durch diese Versuche meine auf qualitative Beobachtungen am Pankreas-Antibolin gestützte Vermutung bestätigt, daß Sulfosäuren die Mineralsäuren in der Energie, Antibolin in Metabolin zu verwandeln, erheblich übertrafen. Die stärkere Wirkung der

Phosphorsäure bei der Umwandlung Metabolin \rightarrow Antibolin im Vergleich zu den organischen Säuren zeigte sich auch durch Messung mittels Benzolsulfosäure, von der 0,3 ccm nötig waren, um das in 0,5 ccm der Phosphorsäurelösung enthaltene Antibolin umzulagern, also das Doppelte von der Menge der Benzolsulfosäure, die die gleiche Wirkung auf das in Zitronensäure und Weinsäure gelöste Antibolin ausübte.

Es wurden zum Vergleich mit Benzolsulfosäure noch andere Sulfosäuren herangezogen, und zwar ebenfalls in $\frac{n}{10}$ -Lösungen: von der $\frac{n}{10}$ -Salizylsulfosäure brauchten 0,5 ccm der Weinsäure- und Milchsäurelösung des Antibolins 0,03 ccm, dieselbe Menge der Phosphorsäurelösung 0,07 ccm zur vollkommenen Umwandlung des Antibolins; die Salizylsulfosäure erwies sich also etwa dreimal so stark wie die Benzolsulfosäure. Noch stärker waren die Naphtalinsulfosäuren, und zwar α - und β -Säure in gleichem Maße. Von den $\frac{n}{10}$ -Säuren brauchten je 0,5 ccm der Zitronensäure- und Weinsäurelösung 0,02 ccm zur vollständigen Umwandlung des Antibolins und 0,5 ccm der Phosphorsäurelösung 0,04 ccm. Darauf wurden die beiden Naphtalinsulfosäuren noch in $\frac{n}{100}$ -Lösung angewandt; von diesen wurden gebraucht für je 0,5 ccm der Antibolinlösungen in:

Zitronensäure	0,5 ccm
Milchsäure	0,5 „
Brenztraubensäure	0,6 „
Oxalsäure	0,6 „
Phosphorsäure	0,6 „

Die Naphtalinsulfosäuren erwiesen sich von allen angewandten Sulfosäuren weitaus am stärksten in der Fähigkeit, Antibolin in Metabolin umzulagern: gleiche Mengen von Lösungen des Antibolins in organischen Säuren gebrauchten 1,5 ccm $\frac{n}{10}$ -Benzolsulfosäure, 0,03 ccm $\frac{n}{10}$ -Salizylsulfosäure und 0,02 ccm $\frac{n}{10}$ -Naphtalinsulfosäure.

Eine dritte Reihe von Versuchen hatte folgendes Ergebnis: die Konzentrationen der Antibolinlösungen wie die Lösungen von Mekonsäure und Chelidonsäure waren dieselben wie in den vorhergehenden Versuchen. Es brauchten zur vollkom-

menen Umwandlung des Metabolins je 0,5 ccm der Antibolinlösungen in:

Weinsäure	0,1 ccm	Mekonsäurelösung;	0,3 ccm	Chelidonsäurelösung.
Zitronensäure	0,1 "	"	0,3 "	"
Milchsäure	0,1 "	"	0,3 "	"
Oxalsäure	0,2 "	"	1,18 "	"
Phosphorsäure	0,25 "	"	1,6 "	"

Von $n/_{10}$ -Sulfosäuren brauchten je 0,5 ccm der Antibolinlösungen in:

Weinsäure	0,15 ccm	$n/_{10}$ -Benzolsulfosäure;	0,04 ccm	$n/_{10}$ -Salizylsulfosäure
Zitronensäure	0,15	0,04
Milchsäure	0,15	0,04
Oxalsäure	0,15	0,05
Phosphorsäure	0,15	0,06

Die jetzt gefundenen Werte befinden sich in Übereinstimmung mit den früher ermittelten.

Von Schwefelsäure und Salzsäure, die in den vorhergehenden Versuchen in $n/_{10}$ -Lösungen sich als unwirksam erwiesen, wurden jetzt in Normallösungen angewandt und für je 0,5 ccm der Antibolinlösungen gefunden:

Weinsäure	0,5 ccm	Schwefelsäure;	0,5 ccm	Salzsäure
Zitronensäure	0,5 "	"	0,5 "	"
Milchsäure	0,5 "	"	0,5 "	"
Oxalsäure	0,5 "	"	0,5 "	"
Phosphorsäure	0,5 "	"	0,5 "	"

Bereits in meiner Arbeit über das Pankreas-Metabolin¹⁾ und in dieser Abhandlung habe ich die Wirkung von Neutralsalzen erwähnt, die aus Antibolinlösungen Metabolin vollständig ausfällen können. Da der Niederschlag beim Verdünnen der Lösung und beim Auswaschen sich nicht wieder auflöste, konnte es sich nicht um einfaches Aussalzen handeln, sondern nur um die Verwandlung eines löslichen Stoffes, dem Antibolin,

¹⁾ l. c. S. 170.

in einen unlöslichen, dem Metabolin. Diese Wirkung der Neutralsalze schien mir besonders beweiskräftig für die Auffassung einer molekularen Umlagerung. Die oben verwandten Antibolinlösungen wurden nun auch mit 2%iger Kochsalzlösung geprüft. Es brauchten je 0,5 ccm der Lösung in:

Weinsäure	0,7 ccm der Kochsalzlösung
Zitronensäure	0,7
Milchsäure	0,7
Oxalsäure	0,7
Phosphorsäure	0,7

bei Zimmertemperatur zur vollständigen Ausfällung des Antibolins.

Ein neues und charakteristisches Unterscheidungsmerkmal für Metabolin und Antibolin ist in ihrem Verhalten zu gewissen Alkaloiden, wie Strychnin und Chinin, gefunden worden: Metabolin vereinigt sich mit diesen zu unlöslichen Verbindungen, Antibolin zu löslichen. Antibolinlösungen in Phosphorsäure, Milchsäure etc., die kein Metabolin enthalten, werden von Lösungen der Strychnin- oder Chininsalze nicht gefällt; saure Lösungen von Metabolin dagegen geben, besonders bei gelindem Erwärmen, Niederschläge, die aus Alkaloid und Metabolin bestehen. Aber wie erhält man saure Lösungen von Metabolin, da diejenigen Säuren, welche es lösen, gleichzeitig seine Umlagerung in Antibolin herbeiführen? Am leichtesten, indem man eine neutrale Lösung von Metabolin in Alkali mit Borsäure ansäuert, von der schon gesagt ist, daß sie sich bezüglich der Umlagerung Metabolin \rightleftharpoons Antibolin vollkommen indifferent verhält. In einer solchen Lösung bringt eine 2%ige Lösung von Chininchlorid, namentlich bei gelindem Erwärmen, einen Niederschlag hervor. Man kann auf diese Weise das gesamte in der Lösung enthaltene Metabolin als Chininverbindung ausfällen. Fügt man aber nun Milchsäure, Phosphorsäure oder irgend eine der Säuren im Überschuß hinzu, die Metabolin in Antibolin verwandeln, so löst sich der Niederschlag wieder auf, besonders rasch bei Anwendung von Wärme. Dann bringt ein weiterer Zusatz von Chinin keinen Niederschlag mehr

hervor: ein deutlicher Beweis, daß Chinin nicht imstande ist, Antibolin in Metabolin umzuwandeln, sondern nur mit dem bereits vorhandenen Metabolin sich zu einer unlöslichen Verbindung vereinigt.

Durch diese Chininreaktion kann man feststellen, daß unter gewissen Umständen bei Auflösung von Metabolin durch eine der Säuren, die es in Antibolin verwandeln, auch unverändertes Metabolin mit in Lösung geht. Am häufigsten geschieht dies mit Metabolin, das durch Trocknen schwer löslich geworden ist¹⁾. Wird dieses z. B. mit Eisessig oder konzentrierter Essigsäure (z. B. von 80 %) erhitzt und filtriert, so kann man eine Lösung bekommen, die mit Chininsalz einen Niederschlag gibt, also noch nicht in Antibolin umgewandeltes Metabolin enthält. In dieser Weise eine saure Lösung von Metabolin zu gewinnen, gelingt am leichtesten mit derjenigen Säure, die in verdünntem Zustande, wie wir aus obigen Experimenten von der Essigsäure wissen, eine relativ geringe Kraft bei der Umwandlung von Metabolin in Antibolin entfaltet.

Die verschiedenen Formen von Niederschlägen, die man in Antibolinlösungen erzeugen kann, seien zur leichteren Übersicht noch einmal zusammengestellt. Es gibt drei Arten solcher Fällungen:

1. Solche, die aus Metabolin bestehen, das durch molekulare Umlagerung aus dem Antibolin entstanden ist; hierher gehören die durch Mekonsäure, Chelidonsäure, aromatische Sulfosäuren, Pikrinsäure, Gerbsäure, Ferri- und Ferrocyanwasserstoff bewirkten Niederschläge.

2. Andere stellen eine Verbindung des in der Lösung bereits vorhanden gewesenen Metabolins mit dem Fällungsmittel dar; derart sind die Ausscheidungen, welche Alkaloide, namentlich Chinin, veranlassen.

3. Hierher gehören die Niederschläge, die Salze der alkalischen Erden und Schwermetalle in Antibolinlösungen hervor-

¹⁾ s. S. 137.

bringen; bei diesen mag es dahingestellt bleiben, ob sie als Verbindungen des Metabolins oder Antibolins zu betrachten seien.

4. Aus allen genannten Niederschlägen kann man wieder unverändertes Antibolin gewinnen. Anders verhält sich eine schon am Pankreas-Metabolin-Antibolin geprüfte Substanz, die Ichthyolsulfosäure: mit dieser erhält man in Antibolinlösungen einen Niederschlag, bei dem es mir bisher nicht gelingen wollte, das Fällungsmittel von dem Metabolin-Antibolin zu trennen und dieses in seinem ursprünglichen Zustand wieder herzustellen.

III. Wirkung von Metabolin und Antibolin auf die alkoholische Gärung.

Bezüglich der alkoholischen Gärung verhalten sich Metabolin und Antibolin aus Hefe analog wie die betreffenden Substanzen aus Pankreas, d. h. Metabolin beschleunigt, Antibolin verzögert sie. Gleichzeitig hat das erstere die früher vom Pankreas-Metabolin beschriebene Einwirkung auf Hefe, die ich als Agglutination bezeichnet habe.

Die gegensätzliche Wirkung von Metabolin und Antibolin aus Hefe auf die alkoholische Gärung habe ich in zahlreichen Versuchen nach den in meinen früheren Abhandlungen angeführten Methoden festgestellt: eine Traubenzuckerlösung von bestimmtem Gehalt wurde mit einer abgewogenen Quantität von Hefe zusammengerührt, darauf durch ein Tuch gepreßt, die Lösung umgeschüttelt und in zwei gleich große Eudiometerröhren von 54 ccm Inhalt gefüllt. Die eine enthielt das zu prüfende Metabolin- oder Antibolinpräparat. Eventuelle Zusätze wurden, wenn nichts anderes angegeben, der Gesamtmenge der Gärmischung, ehe sie in die beiden Eudiometerröhren verteilt wurde, hinzugefügt. Die Röhren standen in Schälchen mit Wasser oder der Verschuß erfolgte mittels Quecksilber. Dies mußte immer geschehen, wenn die Gärmischungen die Röhren nicht ganz ausfüllten.

Versuch Nr. 1.

5 g Traubenzucker, 120 ccm Wasser, 15 g Hefe, 0,05 g Metabolin in neutraler Lösung. Temp. = 28° C.

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches 10 Uhr 15 Min.	Als bald starke Agglutination	Keine Agglutination
10 .. 31 ..	1,0 ccm CO ₂	0,2 ccm CO ₂
10 .. 35 ..	3,0	0,5
10 .. 37 ..	4,0	1,0
10 .. 42 ..	9,6	5,0
11 .. 50 ..	18,5	16,0
11 .. 55 ..	26,0	24,0
11 .. 59 ..	29,0	28,0
12 .. 30 ..	32,0	30,0

Also wie das Pankreas-Metabolin zeigte auch das Hefe-Metabolin Agglutination der Hefe und Beschleunigung der Gärung, die namentlich zu Beginn außerordentlich stark war und allmählich abnahm.

Versuch Nr. 2.

2 g Traubenzucker, 50 ccm Wasser, 5 g Hefe. Von der durch ein Tuch gepreßten Mischung kamen je 20 ccm in ein Eudiometerrohr; in das eine außerdem noch 1 ccm einer 1%igen neutralen Metabolinlösung, in das andere 1 ccm Wasser. Quecksilberabschluß. Temp. = 35° C.

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches 9 Uhr 30 Min.		
9 .. 45 ..	2,0 ccm CO ₂	0,6 ccm CO ₂
9 .. 49 ..	3,8	0,9
9 .. 54 ..	7,6	1,8
10 .. — ..	10,8	2,9
10 .. 04 ..	14,0	4,1
10 .. 10 ..	17,2	5,5
10 .. 16 ..	19,5	6,1

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
10 Uhr 20 Min.	21,0 ccm CO ₂	6,6 ccm CO ₂
10 .. 25 ..	23,4	7,4
10 .. 29 ..	26,1	8,2
10 .. 34 ..	28,3	9,4
10 .. 40 ..	30,2	10,4
10 .. 46 ..	31,9	11,5
10 .. 51 ..	33,1	12,6
10 .. 54 ..	34,2	13,2
11 .. — ..	35,3	14,0

Versuch Nr. 3.

2 g Traubenzucker, 50 ccm Wasser, 4 g Hefe. In jede Eudiometer-
röhre je 20 ccm der Mischung; zu der einen 1 ccm einer 3%igen neu-
tralen Metabolinlösung, zur andern 1 ccm Wasser. Quecksilberabschluß.
Temp. = 26° C.

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
10 Uhr 40 Min.		
11 .. 14 ..	3,0 ccm CO ₂	0,5 ccm CO ₂
11 .. 16 ..	4,0	0,9
11 .. 19 ..	5,3	1,2
11 .. 21 ..	6,4	1,5
11 .. 25 ..	7,6	2,0
11 .. 28 ..	9,4	2,9
11 .. 32 ..	11,8	4,5
11 .. 35 ..	13,0	4,8
11 .. 40 ..	15,8	6,2
11 .. 48 ..	20,5	10,0
11 .. 55 ..	23,0	11,6
12 .. — ..	25,3	13,4

Versuch Nr. 4.

2 g Traubenzucker, 50 ccm Wasser, 4 g Hefe. In jede Röhre 20 ccm
der Mischung; in die eine außerdem 1 ccm einer 2%igen neutralen Meta-
bolinlösung, in die andere 1 ccm Wasser. Quecksilberverschluß. Temp.
= 35° C.

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
10 Uhr 08 Min.		
10 .. 30 ..	2,5 ccm CO ₂ starke Agglutination	1,5 ccm CO ₂ keine Agglutination
10 .. 34 ..	4,5 ccm CO ₂	2,2 ccm CO ₂
10 .. 37 ..	8,6	4,3
10 .. 40 ..	13,8	7,1
10 .. 42 ..	18,0	8,3
11 .. 2 ..	20,2	10,0

Es folgen zwei Versuche, in denen dem Gärungsgemisch Kalilauge hinzugefügt worden war.

Versuch Nr. 5.

2 g Traubenzucker, 50 ccm Wasser, 4 g Hefe, 0,5 ccm einer 15%igen Kalilauge. In jedes Eudiometerrohr 20 ccm der Mischung; außerdem in das eine 5 ccm einer 5%igen neutralen Metabolinlösung, in das andere 5 ccm Wasser. Quecksilberabschluß. Temp. = 28° C.

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
9 Uhr 50 Min.		
10 .. 20 ..	Die Hefe hat sich gesenkt und bildet eine Schicht von 1 ccm	Die Hefe hat sich gesenkt und bildet eine Schicht von 5 ccm
10 .. 36 ..	1,3 ccm CO ₂	0,4 ccm CO ₂
10 .. 40 ..	2,0	0,5
10 .. 42 ..	4,1	0,9
10 .. 46 ..	5,8	1,2
10 .. 49 ..	8,0	1,4
11 .. 3 ..	20,8	4,2
11 .. 8 ..	24,8	5,3
11 .. 24 ..	36,0	8,4

Versuch Nr. 6.

Genau wie voriger Versuch, aber Temp. = 31° C.

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches 9 Uhr 35 Min.		
10 .. 5 ..	Die Hefe hat sich gesenkt und bildet eine Schicht von 0,5 ccm	Die Hefe hat sich gesenkt und bildet eine Schicht von 4,5 ccm
10 .. 20 ..	0,6 ccm CO ₂	0,9 ccm CO ₂
10 .. 30 ..	1,3	1,6
10 .. 33 ..	2,4	2,0
10 .. 38 ..	5,0	2,6
10 .. 42 ..	7,3	3,4
10 .. 44 ..	8,8	4,0
10 .. 46 ..	10,4	4,3
10 .. 49 ..	12,0	5,0
10 .. 52 ..	14,6	6,0
11 .. — ..	18,0	7,4
11 .. 8 ..	25,9	11,0
11 .. 15 ..	33,6	16,7

Besonders lehrreich sind diejenigen Versuche, in denen durch Einwirkung von Phosphorsäure eine allmähliche Umwandlung von Metabolin in Antibolin erfolgt, die beschleunigende Wirkung der ursprünglichen Lösung abnimmt und schließlich ins Gegenteil umschlägt. In einer neutralen Metabolin-Antibolinlösung, die mit so wenig Säure angesäuert wird, daß noch kein Niederschlag entsteht, erzeugt ein Zusatz von Chininlösung eine Fällung, welche die Anwesenheit von Metabolin anzeigt. Dies gilt auch für alle Fälle, in denen die saure Reaktion durch Milchsäure, Phosphorsäure etc., kurz denjenigen Säuren, die Metabolin in Antibolin umzuwandeln vermögen, hervorgerufen wird. Wird in der angesäuerten Lösung durch überschüssiges Chinin nur ein Teil des Gelösten ausgefällt, so besteht dieses aus einem Gemenge von Metabolin

und Antibolin. Tritt dagegen durch Chinin reine quantitative Ausfällung des Gelösten ein oder überhaupt keine Ausscheidung, so enthält die erstere Lösung nur Metabolin, die letztere nur Antibolin; diese wirkt dementsprechend verzögernd auf die alkoholische Gärung. Wie eine gärungsbeschleunigende Metabolinlösung allmählich durch Phosphorsäure in eine gärungshemmende Antibolinlösung übergeführt wird, sollen folgende Versuche lehren.

Versuch Nr. 7.

2 g Traubenzucker, 50 ccm Wasser, 4 g Hefe. In jedes Rohr 20 ccm; in das eine ferner 3 ccm einer 1%igen, neutralen Metabolinlösung, in das andere 3 ccm Wasser. Quecksilberabschluß. Temp. = 26° C.

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
10 Uhr 40 Min.		
11 .. 14 ..	3,0 ccm CO ₂	0,4 ccm CO ₂
11 .. 16 ..	4,2	0,8
11 .. 19 ..	5,4	1,1
11 .. 21 ..	6,6	1,3
11 .. 25 ..	7,8	1,8
11 .. 28 ..	9,6	2,5
11 .. 32 ..	12,0	4,3
11 .. 35 ..	14,0	4,6
11 .. 40 ..	15,9	6,0
11 .. 48 ..	21,0	9,8
11 .. 53 ..	24,0	11,4
12 .. — ..	27,0	13,0

Versuch Nr. 8.

2 g Traubenzucker, 50 ccm Wasser, 4 g Hefe, und zwar dieselbe wie zu Versuch Nr. 7. In jedes Eudiometerrohr 20 ccm; in das eine 3 ccm der zu vorigem Versuch benutzten Metabolinlösung, der 2 ccm einer 3%igen Phosphorsäurelösung hinzugefügt worden war; in die Kontrollröhre kam eine Mischung von 2 ccm derselben Phosphorsäurelösung und 3 ccm Wasser. Quecksilberabschluß. Temp. = 26° C.

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
4 Uhr 25 Min.		
5 .. 2 ..	0.3 ccm CO ₂	0.1 ccm CO ₂
5 .. 5 ..	0.8	0.2
5 .. 9 ..	1.8	0.3
5 .. 12 ..	2.7	0.4
5 .. 16 ..	3.9	0.6
5 .. 19 ..	4.9	1.0
5 .. 22 ..	6.3	1.6
5 .. 26 ..	8.1	2.6
5 .. 30 ..	10.0	4.3
5 .. 44 ..	15.3	9.6
5 .. 49 ..	17.2	11.1
6 .. — ..	21.8	14.5
6 .. 9 ..	26.1	18.5
6 .. 24 ..	33.4	22.6

Dieser Versuch lehrt, daß die hinzugefügte Phosphorsäure nicht genügt hatte, die beschleunigende Kraft der ursprünglichen Metabolinlösung aufzuheben oder umzukehren; in der Tat gab eine Probe der mit Phosphorsäure versetzten Metabolinlösung noch einen reichlichen Niederschlag mit Chinin zum Beweise von dem Vorhandensein viel unveränderten Metabolins.

Eine ansteigende Wirkung der Phosphorsäure zeigen die folgenden drei Versuche: in allen kam dieselbe Hefe und die gleiche Konzentration von Zucker und Metabolin zur Verwendung, nämlich: 4 g Traubenzucker, 50 ccm Wasser, 4 g Hefe. In jedes Eudiometerrohr 20 ccm. Quecksilberschluß. Temp. = 35° C. In Versuch Nr. 9 wurde eine neutrale Metabolinlösung benutzt, in den Versuchen Nr. 10 und Nr. 11 die gleiche Metabolinlösung nach Behandlung mit überschüssiger Phosphorsäure.

Versuch Nr. 9.

In die eine Röhre 5 ccm einer 3%igen neutralen Metabolinlösung, in die andere 5 ccm Wasser.

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
10 Uhr 8 Min.		
10 .. 30 ..	2.6 ccm CO ₂	1.2 ccm CO ₂
10 .. 34 ..	4.8	2.1
10 .. 37 ..	8.9	4.2
10 .. 40 ..	13.9	6.8
10 .. 48 ..	18.6	8.0
11 .. 8 ..	20.6	9.8

Versuch Nr. 10.

In die eine Röhre kamen 5 ccm der 3%igen neutralen Metabolinlösung, die mit 3 ccm der officinellen Phosphorsäurelösung eine Stunde auf 30–35° C. erwärmt worden war; in die andere Röhre eine ebenso behandelte Mischung von 3 ccm der officinellen Phosphorsäure mit 5 ccm Wasser.

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
4 Uhr 40 Min.		
5 .. 22 ..	0,5 ccm CO ₂	0.5 ccm CO ₂
5 .. 29 ..	1.0	1.0
5 .. 34 ..	2,0	1.5
5 .. 40 ..	3.0	2.4
5 .. 41 ..	4.6	3.8
5 .. 59 ..	6.8	5.8
6 .. 7 ..	8.0	7.6
6 .. 11 ..	9.2	8.6
	9.7	9.0

Versuch Nr. 11.

Hier kamen in die eine Röhre wiederum 5 ccm der neutralen 3%igen Metabolinlösung, mit 3 ccm der officinellen Phosphorsäure erwärmt, aber

diesmal 14 Stunden bei 35° C; in die andere eine ebenso behandelte Mischung von 5 ccm Wasser mit 3 ccm der officinellen Phosphorsäure.

Zeit	Röhre mit Antibolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
10 Uhr 20 Min.		
11 .. 12 ..	0,3 ccm CO ₂	0,7 ccm CO ₂
11 .. 17 ..	0,8	1,5
11 .. 25 ..	1,3	2,6
11 .. 29 ..	2,1	4,0
11 .. 36 ..	2,7	5,8
11 .. 48 ..	3,2	9,9
12 .. 10 ..	5,1	13,6

Diese Versuche Nr. 10 und Nr. 11 zeigen deutlich den Übergang von Metabolin in Antibolin durch die Einwirkung der Phosphorsäure: im Versuch Nr. 10 war diese nicht ausreichend, um alles Metabolin in Antibolin überzuführen; eine solche Lösung gab mit Chininchlorid immer noch einen Niederschlag. In Nr. 11, bei längerer Dauer der Einwirkung und höherer Temperatur, war alles Metabolin in Antibolin verwandelt worden; eine solche Lösung wurde von Chinin nicht mehr gefällt und zeigte deutliche Verlangsamung der Gärung.

Die umwandelnde Wirkung der Phosphorsäure zeigen auch die beiden folgenden Versuche, die in übereinstimmender Weise und mit derselben Hefe angestellt worden sind; nur war das eine Mal die hinzugefügte Metabolinlösung mit weniger, nachher mit mehr Phosphorsäure behandelt worden.

Versuch Nr. 12.

2 g Traubenzucker, 50 ccm Wasser, 4 g Hefe. In jedes Eudiometerrohr 20 ccm; dazu in das eine 5 ccm einer neutralen 3%igen Metabolinlösung, die mit 7 ccm einer 3%igen Phosphorsäurelösung versetzt worden war; in das andere eine Mischung von 7 ccm einer 3%igen Phosphorsäure und 5 ccm Wasser. Quecksilberabschluß. Temp. = 35° C.

Zeit	Röhre mit Metabolin	Kontrollröhre
4 Uhr 40 Min.	1,0 ccm CO ₂	0,2 ccm CO ₂
5 „ 10 „	2,4 „ „	0,6 „ „
5 „ 14 „	4,4 „ „	1,6 „ „
5 „ 17 „	6,0 „ „	2,9 „ „
5 „ 21 „	8,4 „ „	5,5 „ „
5 „ 25 „	12,4 „ „	9,8 „ „
5 „ 31 „	14,3 „ „	12,3 „ „
5 „ 37 „	18,6 „ „	16,5 „ „
5 „ 42 „	23,0 „ „	18,9 „ „

Versuch Nr. 13.

2 g Traubenzucker, 50 ccm Wasser, 4 g Hefe, dieselbe wie zu vorigem Versuch. In jede Röhre 20 ccm; dazu in die eine 5 ccm der neutralen 3%igen Metabolinlösung, die mit 3 ccm der officinellen Phosphorsäure 16 Stunden auf 35° C erwärmt worden war; in die andere eine ebenso behandelte Mischung von 3 ccm der officinellen Phosphorsäure mit 5 ccm Wasser.

Zeit	Röhre mit Antibolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
10 Uhr 20 Min.		
11 „ 26 „	0,3 ccm CO ₂	0,7 ccm CO ₂
11 „ 31 „	0,4 „ „	1,0 „ „
11 „ 36 „	0,6 „ „	1,3 „ „
11 „ 42 „	0,7 „ „	1,6 „ „
11 „ 50 „	1,1 „ „	2,5 „ „
11 „ 54 „	1,3 „ „	2,9 „ „
12 „ — „	1,6 „ „	3,5 „ „
12 „ 5 „	2,0 „ „	4,2 „ „
12 „ 12 „	2,5 „ „	4,9 „ „
12 „ 34 „	3,7 „ „	4,2 „ „
12 „ 43 „	4,2 „ „	8,1 „ „

Auch bezüglich dieser letzten beiden Versuche hatte ich das Verhalten der Metabolin-Phosphorsäurelösungen zu Chinin geprüft. Diejenige zu Versuch Nr. 12 gab noch einen dicken Niederschlag, die anderen zu Versuch Nr. 13 gar keinen; dementsprechend zeigte diese erhebliche Verlangsamung der Gärung,

jene Beschleunigung. Es kommt nicht nur auf die relative Menge von Metabolin und Phosphorsäure an, um einen größeren oder geringeren Anteil in Antibolin umzuwandeln, sondern Konzentration und namentlich Temperatur spielen dabei eine wichtige Rolle. Doch habe ich diese Beziehungen nicht weiter verfolgt, denn das Wichtigste, worauf es mir ankam, war, feststellen zu können, daß Lösungen, die mit Chinin keinen Niederschlag mehr gaben, also ausschließlich Antibolin enthielten, die Gärung verzögerten; jene, in welchen Chinin einen reichlichen Niederschlag hervorbrachte, also der Hauptsache nach Metabolin enthielten, sie beschleunigten.

Um die umwandelnde Wirkung von Milchsäure auf eine Metabolinlösung in ihrem Einfluß auf die Gärung zu demonstrieren, kann man sich des bei der Phosphorsäure angewandten Verfahrens nicht bedienen. Da die Milchsäure sehr viel schwächer als Phosphorsäure umwandelnd auf Metabolin wirkt, bedarf man eines so großen Zusatzes derselben zur Gär Mischung, daß die Gärung entweder vollkommen aufgehoben oder doch so stark verzögert wird, daß die hemmende Wirkung des Antibolins nicht deutlich zum Ausdruck kommt. Ich habe mich deshalb hier einer andern Methode bedient, um die Fähigkeit der Milchsäure, Metabolin in Antibolin zu verwandeln, nicht bloß durch die Chininreaktion, sondern auch durch Gärungsversuche zur Anschauung zu bringen, d. h. zu zeigen, daß eine Antibolinlösung, die mit Chinin keine Fällung mehr gibt, die Gärung verzögert. Es wurde folgendermaßen verfahren: eine Antibolin-Milchsäurelösung war zur Feststellung ihrer Acidität mit $\frac{n}{10}$ -Ammoniaklösung titriert und dann eine Milchsäurelösung von gleichem Säuregrad hergestellt worden. Von der Antibolin- wie von der reinen Milchsäurelösung wurden dann die gleichen Quantitäten zu je einer von den beiden mit der Hefe-Zuckermischung beschickten Eudiometer- röhren hinzugefügt. In den folgenden vier Versuchen wurde die gleiche Konzentration der Hefe-Zuckermischung angewandt, nämlich 0,5 g Traubenzucker, 15 ccm Wasser, 2 g Hefe. Von diesem Gemisch kamen in jede Röhre 5 ccm und ferner in die eine 1 ccm einer 2%igen Antibolinlösung, die Milchsäure

enthielt; in die andere 1 ccm einer verdünnten Milchsäurelösung. Beide hatten denselben Säuretiter, und zwar verlangten je 5 ccm zur Neutralisation 17 ccm einer $\frac{n}{10}$ -Ammoniaklösung. Verschieden war in den Versuchen die angewandte Hefe, die für jeden aus einem andern Verkaufsladen stammte und einen verschiedenen Grad der Frische darbot, und die Temperatur, die in den beiden letzten Versuchen fast doppelt so hoch war wie in den beiden ersten.

Versuch Nr. 14. Temperatur = 18° C.

Zeit	Röhre mit Antibolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches 9 Uhr 15 Min.		
10 " 15 "	0,1 ccm CO ₂	0,4 ccm CO ₂
10 " 30 "	0,3 " "	1,0 " "
10 " 34 "	0,5 " "	1,6 " "
10 " 41 "	1,0 " "	2,8 " "
10 " 52 "	2,2 " "	3,9 " "
11 " — "	2,9 " "	5,6 " "
11 " 20 "	5,3 " "	9,6 " "

Versuch Nr. 15. Temperatur = 18° C.

Zeit	Röhre mit Antibolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches 9 Uhr 40 Min.		
10 " 19 "	0,2 ccm CO ₂	0,6 ccm CO ₂
10 " 25 "	0,3 " "	0,8 " "
10 " 29 "	0,4 " "	1,2 " "
10 " 33 "	0,6 " "	1,7 " "
10 " 36 "	0,7 " "	2,0 " "
10 " 41 "	0,9 " "	2,7 " "
10 " 52 "	1,4 " "	3,8 " "
10 " 58 "	1,8 " "	4,3 " "
11 " 8 "	2,0 " "	5,6 " "
11 " 24 "	3,2 " "	6,8 " "
11 " 37 "	4,0 " "	7,6 " "
11 " 51 "	5,0 " "	9,7 " "
12 " 3 "	5,6 " "	10,5 " "
5 " — "	20,0 " "	26,9 " "

Versuch Nr. 16. Temperatur = 36° C.

Zeit	Röhre mit Antibolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
9 Uhr 45 Min.		
9 " 52 "	1,0 ccm CO ₂	1,5 ccm CO ₂
10 " — "	1,2 " "	2,0 " "
10 " 5 "	1,7 " "	3,1 " "
10 " 9 "	2,0 " "	3,8 " "
10 " 12 "	2,4 " "	4,9 " "
10 " 18 "	3,1 " "	7,6 " "
10 " 24 "	3,5 " "	10,1 " "
10 " 28 "	4,0 " "	11,7 " "
10 " 32 "	4,7 " "	13,6 " "
10 " 35 "	5,0 " "	14,8 " "
10 " 40 "	5,6 " "	16,6 " "
10 " 44 "	6,0 " "	17,5 " "
10 " 51 "	6,8 " "	20,4 " "
10 " 57 "	7,3 " "	21,8 " "
11 " 7 "	9,0 " "	25,6 " "
11 " 15 "	10,2 " "	27,7 " "
11 " 23 "	11,2 " "	29,8 " "
11 " 36 "	12,4 " "	33,7 " "
11 " 50 "	15,0 " "	36,6 " "
12 " — "	16,8 " "	38,5 " "

Versuch Nr. 17. Temperatur = 36° C.

Zeit	Röhre mit Antibolin	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
9 Uhr 45 Min.		
10 " 2 "	0,8 ccm CO ₂	1,8 ccm CO ₂
10 " 5 "	1,6 " "	2,6 " "
10 " 8 "	2,0 " "	3,6 " "
10 " 12 "	3,0 " "	5,6 " "
10 " 15 "	3,0 " "	6,6 " "
10 " 19 "	4,0 " "	7,6 " "
10 " 21 "	4,6 " "	8,4 " "
10 " 25 "	5,0 " "	9,6 " "
10 " 30 "	5,8 " "	10,8 " "

Zeit	Röhre mit Antibolin	Kontrollröhre
10 Uhr 39 Min.	6,8 ccm CO ₂	13,0 ccm CO ₂
10 „ 45 „	7,9 „ „	15,0 „ „
10 „ 53 „	8,8 „ „	16,5 „ „
11 „ — „	9,8 „ „	18,0 „ „
11 „ 15 „	11,2 „ „	20,4 „ „
11 „ 20 „	11,8 „ „	21,0 „ „
11 „ 28 „	12,0 „ „	22,6 „ „
11 „ 43 „	14,1 „ „	25,2 „ „

Die angeführten Versuche genügen vollkommen, um die beschleunigende Wirkung des Metabolins auf die Gärung und die hemmende des Antibolins darzutun: eine von Metabolin hergestellte Lösung, die mit Chinin keine Fällung mehr gibt, die also Antibolin enthält, das durch den Einfluß des Lösungsmittels aus dem Metabolin entstanden ist, bewirkt allemal eine Verzögerung der Gärung. Eine Metabolinlösung dagegen, die mit Chinin eine reichliche Fällung gibt, also einen erheblichen Gehalt von unverändertem Metabolin besitzt, bringt stets eine Beschleunigung der Gärung hervor.

Das Metabolin-Antibolin aus Hefe zeigt im großen und ganzen Übereinstimmung mit dem aus Rinderpankreas. Wie indessen schon die elementare Zusammensetzung deutliche Unterschiede aufweist, so zeigen sich auch sonst gewisse Differenzen: das Pankreas-Metabolin scheint sehr viel leichter in Antibolin überzugehen als das Hefe-Metabolin, ferner übt es die von mir als Agglutination bezeichnete Wirkung auf Hefe in stärkerem Maße aus als das Hefe-Metabolin; dieses verwandelt sich durch Trocknen ziemlich rasch in eine unlösliche Modifikation.

IV. Darstellung eines irreversibelen Metabolin-derivates aus Hefe.

Trockenhefe, wie sie zur Gewinnung des Metabolins geeignet hat, wird mit konzentrierter Schwefelsäure, Acidum-sulfuricum des Arzneibuchs, spezifisches Gewicht 1,84, und zwar im Verhältnis von 150 ccm der Säure auf 100 g Hefe

einige Zeit im Chlorcalciumbade auf 125—130° erhitzt. Es ist dabei im einzelnen noch folgendes zu beachten: ich nahm durchschnittlich 50 g Hefe auf einmal in Arbeit, die in einem geräumigen, einen Liter fassenden Erlenmeyer-Kolben mit Schwefelsäure übergossen und mit einem Glasstab zusammengerührt wurden; es tritt dabei starke Erwärmung auf, nach einiger Zeit bläht sich die Masse unter Schwarzfärbung und Entwicklung von schwefliger Säure; die starke Schaumbildung läßt man vorübergehen, ehe man den Kolben ins Chlorcalciumbad bringt, da sonst Gefahr besteht, daß bei höherer Temperatur das Reaktionsprodukt durch den Hals des Kolbens herausgetrieben wird. Bei Anwendung von 50 g Hefe, die 75 ccm der Schwefelsäure erfordern, läßt man etwa $\frac{1}{4}$ Stunde bei Zimmertemperatur stehen, dann erhitzt man im Chlorcalciumbade bei der bezeichneten Temperatur, und zwar $\frac{1}{2}$ Stunde. Darauf wird die kohlschwarze Reaktionsmasse mit viel Wasser verdünnt, durch einen Spitzbeutel filtriert und ausgewaschen. Das anfangs dunkelbraune Filtrat wird bei weiterem Auswaschen immer heller und zuletzt wasserklar, womit man sich begnügt; es ist nicht nötig, das Auswaschen bis zum Verschwinden der Schwefelsäurereaktion fortzusetzen. Das Gewicht der gewonnenen Reaktionsmasse beträgt etwa die Hälfte von der angewandten Trockenhefe. Sie wird in einer geräumigen Schale mit 100 ccm einer 5%igen Alkalilauge übergossen und einige Zeit zum Sieden erhitzt, wobei sich ein großer Teil löst, der ungelöst bleibende aus einem harten, körnigen in einen gequollenen Zustand übergeht. Wird nun mit Salzsäure angesäuert, so verwandelt sich das Ganze in weiche Flocken, die leichter als das ursprüngliche Produkt der nachfolgenden Behandlung zugänglich sind. Diese besteht in der Einwirkung von Chlor unter Anwendung von Salzsäure und chlorsaurem Kali, wobei es zur Erzielung bestimmter Ausbeuten auf genaues Einhalten der relativen Mengen ankommt. Auf das Reaktionsprodukt aus je 100 g Trockenhefe verwendet man 25 g Kaliumchlorat und 200 ccm einer 25%igen Salzsäure, welche in einzelnen Portionen unter Umrühren in die auf freiem Feuer zum Sieden erhitzte Masse

eingetragen werden. Diese, anfangs dunkelschwarz, färbt sich unter Einwirkung des Chlors braun, im weiteren Verlauf stets heller werdend, erst kastanienbraun, schließlich gelbbraun (chamois). Nach Vollendung der Reaktion läßt man abkühlen, verdünnt mit viel Wasser, wirft auf ein Papierfilter und wäscht bis zum Verschwinden der Salzsäure. Dieses hellbraune Produkt wird kurze Zeit mit 3%iger Kalilauge gekocht, bis es mit dunkelbrauner Farbe vollkommen gelöst ist. Sollte doch noch ein geringer Rückstand ungelöst bleiben, so wird nach Verdünnen filtriert und dann mit Salzsäure angesäuert, der Niederschlag gründlich ausgewaschen und bei 100—110° getrocknet.

Dies ist das gewünschte Produkt, das die alkoholische Gärung beschleunigt, aber nicht mehr durch molekulare Umlagerung in eine Substanz von entgegengesetzter Wirkung übergeht. Es stellt je nach der Größe des Kornes ein dunkelbraunes bis schwarzbraunes Pulver dar, das in Wasser, Alkohol und Äther vollkommen unlöslich ist, dagegen von Ätzalkalien und kohlen-sauren Alkalien schon in der Kälte, von essigsäuren, zitronensäuren, weinsäuren, oxalsäuren Alkalien in der Wärme vollkommen gelöst wird; sollte letzteres nicht der Fall sein, so müßte die Substanz noch einmal mit Ätzalkalilauge erwärmt und mit Mineralsäure gefällt werden. Die Substanz ist eine Säure, die mit Alkalien in Wasser leicht und auch in Weingeist lösliche Salze bildet. Die Lösungen sind je nach der Konzentration mehr oder weniger dunkelbraun gefärbt. Daß es sich um eine mehrbasische Säure handelt, die neutrale und saure Salze bildet, läßt sich schon aus folgendem Verhalten schließen: während die freie Säure in Säuren, anorganischen wie organischen, durchaus unlöslich ist, löst sie sich, wie bereits gesagt, beim Erwärmen in einer Lösung von essigsäurem Natron, und zwar mit saurer Reaktion, desgleichen in Lösungen von weinsäuren, zitronensäuren, oxalsäuren etc. Alkalien, nicht aber in solchen von schwefelsäuren, chlorwasserstoffsäuren und phosphorsäuren Alkalien. Andererseits wird ihre Fällbarkeit aus neutralen oder alkalischen Lösungen mittels Mineralsäuren durch die Anwesenheit von essigsäurem Natron oder den

Alkalisalzen anderer, organischer Säuren beeinträchtigt bzw. ganz verhindert; durch organische Säuren wird sie aus solchen Lösungen überhaupt nicht ausgeschieden. Alles dies begreift sich nur unter der Voraussetzung, daß die freie Säure zwar selbst in Wasser unlöslich, ihre sauren Salze aber ebenso wie die neutralen darin löslich sind. Die Verbindungen meiner neuen Säure mit alkalischen Erden und Schwermetallen sind schwer bzw. unlöslich, sie kann also Oxyde und Carbonate von alkalischen Erden und Schwermetallen nicht auflösen. Eine schwache essigsäure Lösung ihres Natronsalzes verhält sich zu Lösungen von alkalischen Erden und Schwermetallen folgendermaßen: sie wird gefällt durch Lösungen von Chlorcalcium, Chlorbaryum, Zinkacetat, Kupferacetat, Bleiacetat, Silbernitrat, Eisenchlorid, Kobaltnitrat. Dagegen bringt Quecksilberchlorid keinen Niederschlag hervor, auch nicht beim Verdünnen mit dem gleichen Volumen Alkohol; erst stärkere Konzentration desselben ruft Fällung hervor. Salpetersaures Quecksilberoxydul erzeugt sofort Niederschlag. Ferrocyankalium, Ferricyankalium, Pikrinsäure und Tannin bringen in essigsäuren Lösungen meiner neuen Hefensäure keine Fällung hervor, ein sehr greifbarer Unterschied von dem oben geschilderten Verhalten des Antibolins. Die neue Substanz ist phosphorfrei, enthält aber ebenso wie das Metabolin Schwefel, allerdings in größerer Menge, und Chlor. Durch wiederholtes Lösen und Fällungen kann sie so gereinigt werden, daß ihr Gehalt an diesen beiden Elementen ein konstanter wird. Die Bestimmungen wurden wie bei der Ermittlung des Metabolinschwefels durch Veraschen mit einem Gemenge von Natriumsuperoxyd und Natriumcarbonat ausgeführt. Das Chlor wurde in der mit Salpetersäure angesäuerten Schmelze mit Silbernitrat gefällt.

So wurde gefunden:

1. für Schwefel:

0,1124 g	Substanz	gaben	0,0402 g	BaSO ₄	= 4,91 % S
0,1355 g	"	"	0,0443 g	"	= 4,49 % "
0,1583 g	"	"	0,0484 g	"	= 4,20 % "
0,2035 g	"	"	0,0644 g	"	= 4,35 % "
0,1524 g	"	"	0,0490 g	"	= 4,43 % "
0,3744 g	"	"	0,1330 g	"	= 4,86 % "

2. für Chlor:

0,1575 g	Substanz	gaben	0,0283 g	AgCl	=	4,44%	Cl
0,1399 g	"	"	0,0271 g	"	=	4,79%	"
0,2666 g	"	"	0,0494 g	"	=	4,59%	"
0,1445 g	"	"	0,0260 g	"	=	4,45%	"
0,2089 g	"	"	0,0394 g	"	=	4,65%	"
0,1261 g	"	"	0,0230 g	"	=	4,51%	"

3. Die entsprechenden Präparate in das neutrale Natriumsalz übergeführt, besaßen folgenden Gehalt an Natrium, durch Abbrauchen mit Schwefelsäure bestimmt:

0,5334 g	Substanz	gaben	0,1494 g	Na ₂ SO ₄	=	9,06%	Na
0,3623 g	"	"	0,1062 g	"	=	9,49%	"
0,1485 g	"	"	0,0452 g	"	=	9,85%	"
0,2412 g	"	"	0,0727 g	"	=	9,76%	"
0,1177 g	"	"	0,0361 g	"	=	9,93%	"
0,0905 g	"	"	0,0269 g	"	=	9,62%	"

4. Die Elementaranalysen gaben folgende Resultate:

0,1436 g Substanz gaben 0,2627 g CO₂ und 0,6100 g H₂O
= 49,89% C; 4,70% H.

0,1819 g Substanz gaben 0,3307 g CO₂ und 0,7987 g H₂O
= 49,58% C; 4,88% H.

20,445 mg Substanz gaben 37,525 mg CO₂ und 8,875 mg H₂O
= 50,06% C; 4,82% H.

19,970 mg Substanz gaben 36,865 mg CO₂ und 8,175 mg H₂O
= 50,34% C; 4,55% H.

0,2259 g Substanz gaben 7,3 ccm N bei 748 mm und 30° = 3,45% N

0,1129 g " " 3,8 ccm " " 750 mm " 29° = 3,62% "

33,895 mg " " 1,1 ccm " " 715 mm " 26° = 3,38% "

35,550 mg " " 1,3 ccm " " 716 mm " 25° = 3,83% "

Im Durchschnitt ergibt sich also für meine neue Substanz folgende Zusammensetzung:

49,97% C; 4,74% H; 3,57% N; 4,54% S; 4,57% Cl; 32,61% O.

Im Vergleich zum Metabolin ist sie viel ärmer an C und H; der Gehalt auf N ist auf ein Drittel gesunken, der des S auf das Dreifache gestiegen; dazu kommt noch Chlor, das im Metabolin fehlt. Da das neutrale Natriumsalz rund 10% Natrium enthält, würde sich unter Annahme eines Atomes Na in dem Salz für die Säure das Molekulargewicht 230 ergeben; nun kann diese aber neutrale und saure Salze bilden, also ist das Molekulargewicht mindestens doppelt so groß,

gleich 460. Eine noch höhere Zahl findet man, wenn man bei der Berechnung vom Schwefel und Chlor ausgeht: auf ein Atom Schwefel würde sich das Molekulargewicht 704 berechnen, auf ein Atom Chlor 781. Berechnet man aus dem Natriumgehalt das Molekulargewicht unter der Annahme, daß drei Atome Natrium in der Verbindung enthalten sind, so findet man 690. Diese drei Zahlen zeigen eine befriedigende Übereinstimmung, um zu beweisen, daß das analysierte Produkt einheitlichen Charakters war, zumal wenn man bedenkt, daß einige zehntel Prozente in den Analysenwerten das daraus berechnete Molekulargewicht erheblich verändern; so würde sich bei einem Chlorgehalt von 5% statt 4,75 das Molekulargewicht zu 710 ergeben.

Präparate meines Stoffes mit konstantem Chlorgehalt darzustellen, bietet nun gewisse Schwierigkeiten. Das zunächst nach der Behandlung mit chlorsaurem Kali und Salzsäure gewonnene Produkt ist, wie oben mitgeteilt, hellbraun gefärbt; erst nach dem Erwärmen mit Alkali und nachherigem Ausfällen mit Säure bekommt es die dunkelbraune Farbe. Die dunkelbraune Substanz kann wieder in die hellbraune verwandelt werden, wenn man sie in Alkali löst und mit chlorsaurem Kalium und Salzsäure erwärmt; es fällt dann das gelbbraune Produkt aus, das durch Erwärmen mit Alkali wieder in das dunkelbraune übergeht. Beide Stoffe unterscheiden sich, abgesehen von der Farbe, durch den größeren oder geringeren Chlorgehalt: je heller, desto reicher an Chlor, bis rund 10% ansteigend. Die hellen Präparate sind ebenso in Lösungen von Ätzalkali und kohlensaurem und essigsaurem Natron löslich wie die dunkelbraun gefärbten. Bei längerem Kochen dieser Lösungen fällt nach dem Ansäuern mit Salpetersäure ein dunkles gefärbtes Präparat aus. Im Filtrat kann man Salzsäure nachweisen. Je dunkler das Präparat ist, um so weniger mit Alkali (am raschesten und vollständigsten Ätzalkali) leicht abspaltbares Chlor kann man in ihm nachweisen, bis man zu Produkten gelangt, bei denen dies kaum mehr gelingt. Von solchen sind die mitgeteilten Analysen ausgeführt.

Wie schon beim Metabolin ausgesprochen, halte ich die

braune Farbe nicht auf Verunreinigung beruhend, sondern dem Stoff als eigentümlich zukommend. Dies gilt natürlich auch für meine neue Hefesäure. Doch scheint mir die leichte, durch bestimmten Chlorgehalt bedingte Veränderung der Farbe eine willkommene Stütze dieser Auffassung zu sein. Die neue chlorhaltige Hefesäure ist weder in Mineralsäuren noch in organischen Säuren löslich; ganz besonders sei noch darauf hingewiesen, daß sie auch von jenen anorganischen und organischen Säuren nicht gelöst wird, die Metabolin in Antibolin verwandeln. Sie kann aber, wie bereits ausgesagt, in saurer Lösung bestehen, indem die Lösung ihrer Alkalisalze mit einer organischen Säure angesäuert wird. Eine solche saure Lösung der chlorhaltigen Hefesäure verhält sich zu Chinin wie eine Lösung von Metabolin: sie wird gefällt, indem sie sich mit dem Alkaloid zu einer unlöslichen Verbindung vereinigt. Es gibt keine Möglichkeit, sie so zu verändern, daß sie wie Antibolin in gewissen Säuren löslich wird und ihre Fällbarkeit durch Chinin verliert. Ihrem chemischen Verhalten nach war zu erwarten, daß diese neue chlorhaltige Hefesäure auf die Gärung ähnlich wie Metabolin wirken würde. Die im folgenden beschriebenen Versuche bestätigen dies.

V. Wirkung des irreversibelen Metabolinderivates auf die Gärung.

Versuch Nr. 18.

5 g Traubenzucker, 12 g Hefe, 120 ccm Wasser. Diese Mischung in die beiden Röhren verteilt; in die eine 0,05 g des neuen Hefepreparates als neutrale Natriumverbindung. Temp. = 34° C.

Zeit	Röhre mit wirksamer Substanz	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
10 Uhr 25 Min.		
11 .. 7 ..	0,5 ccm CO ₂	0,3 ccm CO ₂
11 .. 10 ..	0,8	0,4
11 .. 15 ..	2,6	1,2
11 .. 20 ..	4,2	2,0
11 .. 23 ..	7,0	3,2
11 .. 34 ..	14,4	6,8
11 .. 39 ..	20,5	11,6
11 .. 44 ..	26,8	17,0

Versuch Nr. 19.

6 g Traubenzucker, 12 g Hefe, 250 ccm Wasser. Diese Mischung in beide Röhren verteilt; 0,02 g der wirksamen Substanz als neutrale Natriumverbindung. Temp. = 32° C.

Zeit	Röhre mit wirksamer Substanz	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
10 Uhr — Min.		
10 „ 33 „	15,0 ccm CO ₂	5,0 ccm CO ₂
10 „ 43 „	19,5 „ „	7,3 „ „
10 „ 49 „	25,0 „ „	10,2 „ „
10 „ 50 „	29,0 „ „	13,3 „ „
11 „ — „	33,0 „ „	16,4 „ „

Versuch Nr. 20.

6 g Traubenzucker, 12 g Hefe, 250 ccm Wasser. Diese Mischung in beide Röhren verteilt; 0,05 g der wirksamen Substanz als neutrale Natriumverbindung.

Zeit	Röhre mit wirksamer Substanz	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
10 Uhr 30 Min.		
10 „ 53 „	5,0 ccm CO ₂	2,0 ccm CO ₂
10 „ 54 „	6,8 „ „	3,8 „ „
10 „ 55 „	9,5 „ „	5,3 „ „
10 „ 56 „	12,0 „ „	6,0 „ „
10 „ 59 „	15,6 „ „	7,3 „ „
11 „ 04 „	19,8 „ „	8,0 „ „
11 „ 08 „	24,0 „ „	11,2 „ „

Das neue Hefeprodukt bewirkt also ebenso wie das Metabolin eine erhebliche Beschleunigung der Gärung. Diese Wirkung ist zu Anfang besonders stark, nimmt zwar stetig ab, ist aber noch nach geraumer Frist sehr erheblich. Bei dem Metabolin betrachtete ich dieses rasche Absinken der Wirkung als eine Folge seiner Umwandlung in Antibolin. Von einem irreversibelen Metabolinderivat hatte ich jedoch gehofft, daß die beschleunigende Wirkung auf die Gärung wenn nicht dauernd, so doch sehr viel länger sich auf gewisser Höhe erhalten

würde. Die nächstliegende Erklärung für dieses unerwartete Verhalten meines neuen Hefeproduktes liegt in der Annahme, es werde in der Gärmischung ziemlich rasch zerstört oder sonstwie unwirksam gemacht. Aber weder habe ich die Vermutung experimentell beweisen noch eine andere mich befriedigende Erklärung finden können, trotz vieler Versuche. Diese haben mich indessen ein Verfahren gelehrt, das die Wirkung meines neuen Stoffes auf die Gärung besonders deutlich zur Darstellung bringt: es ist dies der einfache Zusatz von saurem oxalsaurem Kali zur Hefezuckermischung.

Versuch Nr. 21.

6 g Traubenzucker, 0,1 g saures oxalsaures Kali, 12 g Hefe, 120 ccm Wasser; 0,05 g der wirksamen Substanz in neutraler Natriumverbindung. Temp. = 38° C.

Zeit	Röhre mit wirksamer Substanz	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
10 Uhr 3 Min.		
10 .. 17 ..	0,2 ccm CO ₂	— ccm CO ₂
10 .. 22 ..	0,8	—
10 .. 25 ..	2,0	0,2
10 .. 27 ..	4,0	0,5
10 .. 29 ..	6,0	1,8
10 .. 31 ..	9,0	3,0
10 .. 33 ..	11,4	4,4
10 .. 34 ..	13,2	5,4
10 .. 35 ..	14,5	6,0
10 .. 37 ..	17,0	7,0
10 .. 39 ..	19,0	8,6
10 .. 42 ..	22,0	9,4

Die beiden folgenden Versuche sind Parallelversuche, die die Wirkung des Zusatzes von saurem oxalsaurem Kali besonders deutlich vor Augen führen.

Versuch Nr. 22.

Ohne Zusatz von saurem oxalsaurem Kali: 6 g Traubenzucker, 200 ccm Wasser, 12 g Hefe; 0,1 g der wirksamen Substanz als neutrale Natriumverbindung. Temp. = 32° C.

Zeit	Röhre mit wirksamer Substanz	Kontrollröhre
Beginn des Versuches 11 Uhr 35 Min.		
12 „ 10 „	6,8 ccm CO ₂	1,0 ccm CO ₂
12 „ 21 „	16,0 „ „	6,0 „ „
12 „ 30 „	22,5 „ „	10,8 „ „
12 „ 45 „	28,5 „ „	15,6 „ „

Versuch Nr. 23.

Mit Zusatz von saurem oxalsaurem Kali: 6 g Traubenzucker, 0,1 g saures oxalsaures Kali, 200 ccm Wasser, 12 g Hefe und zwar dieselbe wie zu vorigem Versuch; 0,1 g desselben Präparates wie vorhin. Temp. = 35° C.

Zeit	Röhre mit wirksamer Substanz	Kontrollröhre
Beginn des Versuches 5 Uhr — Min.		
5 „ 45 „	2,4 ccm CO ₂	— ccm CO ₂
6 „ — „	7,4 „ „	— „ „
6 „ 30 „	22,8 „ „	0,2 „ „
6 „ 42 „	27,0 „ „	1,0 „ „

Versuch Nr. 24.

6 g Traubenzucker, 0,1 g saures oxalsaures Kali, 200 ccm Wasser, 12 g Hefe, aber nicht dieselbe wie zu den beiden vorhergehenden Versuchen; 0,1 g der wirksamen Substanz als neutrale Natriumverbindung. Temp. = 37° C.

Zeit	Röhre mit wirksamer Substanz	Kontrollröhre
Beginn des Versuches 5 Uhr 35 Min.		
5 „ 56 „	0,3 ccm CO ₂	— ccm CO ₂
5 „ 58 „	0,6 „ „	— „ „
5 „ 59 „	1,0 „ „	— „ „
6 „ — „	1,6 „ „	— „ „
6 „ 2 „	2,2 „ „	0,1 „ „
6 „ 4 „	3,0 „ „	0,1 „ „
6 „ 5 „	5,0 „ „	0,2 „ „
6 „ 7 „	6,8 „ „	0,3 „ „

VI. Darstellung eines irreversibelen Metabolinderivates aus Kartoffeln.

Das Auffinden des Metabolins in der Hefe erregte in mir die Vermutung, es könnten überall, wo zymaseähnliche Stoffe sich vorfinden, auch Metaboline sich nachweisen lassen, wenn auch wahrscheinlich in sehr viel geringerer Menge als in der Hefe, der Hauptlieferantin von Zymase. Stoklasa¹⁾ hat die weite Verbreitung zymaseähnlicher Stoffe im Pflanzenreich nachgewiesen und einen solchen auch in der Kartoffel gefunden; hier hat ihn dann auch Bodnár²⁾ angetroffen. Ich dachte nun auch daran, Metabolin aus der Kartoffel zu gewinnen, und zwar, wenn ich mich so ausdrücken darf, indirekt, indem ich nicht das freie Metabolin, sondern das durch starke Schwefelsäure aus dem vegetabilen Substrat abspaltbare, irreversibele Metabolinderivat herzustellen suchte. Dieses Produkt ist nämlich rascher und in größerer Ausbeute zu erhalten als das Metabolin. Ich bediente mich der Kartoffelschalen (dick geschält), und zwar aus drei Gründen: erstens aus Rücksicht, ein wertvolles Nahrungsmittel zu schonen; zweitens in der Meinung, daß eine stickstoffhaltige Substanz wie das Metabolin sich hauptsächlich in der Schale und den ihr benachbarten Teilen finden würde; und drittens, weil ich fürchtete, die Anwesenheit großer Mengen von Amylum würden der Isolierung des gesuchten Stoffes Schwierigkeiten bereiten. Die Kartoffelschalen wurden bei 130° getrocknet und dann mit ihnen weiterverfahren wie mit der Trockenhefe, also 50 g der gepulverten Substanz mit 75 ccm konzentrierter Schwefelsäure, spezifisches Gewicht 1,825, eine halbe Stunde auf 120—130° erhitzt. Das erhaltene Produkt ist nicht wie bei der Hefe eine schwarze Schmiere, sondern eine trockene, krümlige Masse. Sie wird gründlich ausgewaschen und dann mit 12 g Kaliumchlorat und 100 ccm Salzsäure von 25% erhitzt; sie ist dann noch ebenso

¹⁾ J. Stoklasa, Über die glykolytischen Enzyme im Pflanzenorganismus. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 50, S. 303 (1907).

²⁾ J. Bodnár, Biochem. Zeitschr. Bd. 73, S. 193 (1916).

schwarz und krümelig wie zuvor. Nun mit verdünnter Alkalilösung in der Wärme behandelt und das Filtrat mit Schwefelsäure gefällt, der Niederschlag, von dem eine Probe in Alkali gelöst und mit Essigsäure angesäuert mit Chininchlorid sofort einen Niederschlag gibt, abfiltriert, ausgewaschen, und zwar nicht mit reinem Wasser, sonst geht er schließlich in Lösung, sondern mit verdünnter Salzsäure, bis zum Verschwinden der Schwefelsäurereaktion, und bei 100—110° getrocknet. Ausbeute: 0,08 g gleich 0,16%. Aus Trockenhefe kann man mit Leichtigkeit das Hundertfache erhalten und mehr, vom Metabolin 8—10%. Die sehr viel geringere Ausbeute aus der Kartoffel im Vergleich zur Hefe beziehe ich auf den entsprechend geringeren Gehalt an Zymase: je mehr eine Pflanze von dieser produziert, desto mehr Metabolin wird sie auch enthalten. Die Substanz aus Kartoffeln beschleunigte in gleicher Weise wie die entsprechende aus Hefe die alkoholische Gärung.

Obige 0,08 g in 4,5 ccm als neutrales Salz gelöst; davon 2 ccm zu folgendem Gärversuch.

Versuch Nr. 25.

6 g Traubenzucker, 12 g Hefe, 120 ccm Wasser, 0,1 g saures oxalsaures Kali. Temp. = 29° C.

Zeit	Röhre mit wirksamer Substanz	Kontrollröhre
Beginn des Versuches		
9 Uhr 46 Min.		
10 " 28 "	1,2 ccm CO ₂	0,2 ccm CO ₂
10 " 30 "	2,8 " "	0,3 " "
10 " 34 "	4,0 " "	0,5 " "
10 " 38 "	6,4 " "	1,2 " "
10 " 42 "	8,4 " "	1,9 " "
10 " 48 "	12,1 " "	3,9 " "
10 " 53 "	15,8 " "	6,2 " "
10 " 59 "	18,4 " "	8,3 " "
11 " 6 "	22,6 " "	11,2 " "
11 " 11 "	25,5 " "	13,8 " "
11 " 16 "	28,7 " "	16,2 " "
11 " 22 "	30,4 " "	18,3 " "
11 " 27 "	31,5 " "	20,1 " "

VII. Über therapeutische Versuche mit dem irreversibelen Metabolinderivat aus Hefe.

Mit dem leicht löslichen Natriumsalz meiner neuen Substanz sind therapeutische Versuche an Diabetikern angestellt worden. Sie hatten teils negative, teils zweifelhafte und teils positive Erfolge. In einem Falle gelang es Herrn Professor Weintraud in Wiesbaden, ein vollkommenes Verschwinden des Harnzuckers zu bewirken.

Ich teile eine ausführliche Tabelle dieses Versuches hier mit; siehe folgende Seite. Aus ihr ist leider nicht zu ersehen, wie lange noch über die Darreichung meines Präparates hinaus der Harn zuckerfrei geblieben ist. Als später Zucker wieder auftrat, konnte von neuem durch Einnahme desselben Präparates ein vollkommenes Versiegen der Glykosurie bewirkt werden.

In einem andern Falle wurde zwar die Zuckerausscheidung nicht unterdrückt, aber erheblich herabgesetzt. Es handelte sich um einen 41jährigen Mann, der mit einer Zuckerausscheidung von 238 g (4100 ccm Urin mit 5,7% Zucker) ins Krankenhaus gekommen war und bei dem sich durch entsprechende Diät die Zuckerausscheidung verringerte, so daß er an sieben Vortagen durchschnittlich 138 g täglich ausschied; an den sieben folgenden Tagen, wo er täglich 6 g meines Präparates bekam, schied er täglich nur 68 g Zucker aus und in sechs Nachtagen durchschnittlich nur 34 g. Dabei hatte er eine gleichmäßige Kost, die ca. 100 g Eiweiß, 150—180 g Fett und ca. 175 g Kohlehydrate enthielt.

* * *

Zum Schluß seien die Ergebnisse dieser Arbeit noch einmal kurz zusammengefaßt:

1. Darstellung von Metabolin und Antibolin aus Hefe; sie sind mit den früher aus Rinderpankreas gewonnenen Stoffen zwar nicht identisch, stimmen aber in ihren Haupteigenschaften mit diesen überein.

2. Es wird von neuem gezeigt, daß Metabolin und Antibolin durch molekulare Umlagerung ineinander verwandelt

Juli	Nahrungsmittel										Nahrungstoffe				Harn			
	Fleisch	Ei	Gemüse	Kartoffeln	Brot	Käse	Butter	Speck	Kaffee	Alkohol (Weißwein)	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrat	Menge	Spez. Gew.	Zucker	Zucker absol. Menge	
10.—11.	—	2	200	100	200	200	50	100	500	200	82,45	198,5	143,0	2000	1015	1,11	20,44	Körpergew. { 82 kg
11.—12.	—	—	200	100	100	400	50	—	500	—	132,35	155,2	95,75	2200	1015	1,47	32,34	
12.—13.	200	—	—	100	100	—	100	—	500	—	93,7	95,8	74,0	2200	1021	1,49	42,60	
13.—14.	—	—	200	100	100	400	50	50	500	—	130,35	203,0	95,75	2000	1030	1,47	29,40	
14.—15.	—	3	100	200	100	100	100	—	500	200	92,3	168,8	133,4	2300	1025	1,0	23	
15.—16.	—	2	200	100	100	300	50	50	500	—	123,6	197,6	93,9	2000	1025	0,8	16,0	
16.—17.	—	2	—	100	200	200	50	100	500	200	87,3	207,5	131,9	2300	1022	1,0	23,0	
17.—18.	—	—	200	100	200	200	50	100	500	—	82,45	198,5	143,0	2200	1020	1,0	22,0	
18.—19.	—	3	100	200	200	100	—	100	500	—	92,3	168,8	133,4	2000	1020	0,55	11	
19.—20.	—	2	200	100	100	300	50	50	500	200	123,6	197,6	93,9	2300	1025	1,0	23	
20.—21.	200	—	—	100	100	—	100	—	500	—	93,7	95,8	74,0	2200	1027	0,98	19,8	
21.—22.	—	3	—	100	100	200	100	100	500	—	97,1	287,1	80,5	2000	1020	4,658	92,0	
22.—23.	—	—	200	200	200	200	50	100	500	—	82,4	198,5	143,0	2200	1020	0	0	
23.—24.	—	3	100	200	200	100	100	—	500	200	92,3	168,8	133,4	2000	1017	0,996	18	
24.—25.	—	—	200	100	100	400	50	50	500	—	130,3	203,0	95,7	2300	1024	0,839	17,6	
25.—26.	200	—	—	100	300	300	50	50	500	—	93,7	95,8	74,0	2000	1021	0,311	6	
26.—27.	200	3	—	100	100	200	100	100	500	—	167,1	303,4	80,5	2100	1022	0	0	
27.—28.	—	—	100	200	200	200	50	100	500	—	82,45	198,5	143,0	2200	1019	0	0	
28.—29.	—	3	100	200	200	100	100	—	500	—	92,3	168,8	133,4	2000	1020	0	0	
29.—30.	—	—	200	200	200	200	50	100	500	—	82,4	198,5	143,0	2200	1020	0	0	
30.—31.	200	3	—	100	100	200	100	100	500	—	167,1	303,4	80,5	2100	1017	0	0	
31.—1.	—	—	200	100	100	400	50	—	500	—	132,3	155,2	95,7	2200	1024	0	0	

täglich 6 g des Präparates + 10 g Natr. bic.

täglich 6 g des Präparates + 10 g Natr. bic.

werden können. Der Kreis der in dieser Richtung wirksamen Substanzen hat sich erheblich erweitert. Die sehr verschiedene Energie, mit der diese die Umwandlung herbeiführen, ist durch messende Versuche dargestellt. Das Verhalten von Metabolin und Antibolin gegenüber Alkaloiden, namentlich Chinin, hat ein neues chemisches Unterscheidungsmerkmal geliefert.

3. Gärungsversuche zeigen die beschleunigende Wirkung des Metabolin und die entgegengesetzte des Antibolin.

4. Darstellung eines Metabolinderivates aus Hefe, das nicht mehr in Antibolin verwandelt werden kann.

5. Die beschleunigende Wirkung dieses irreversibelen Metabolinderivates auf die Gärung.

6. Darstellung eines ähnlichen irreversibelen Metabolinderivates aus Kartoffeln.

7. Zwei therapeutische Versuche mit dem irreversibelen Metabolinderivat: Die Menge des Harnzuckers wurde erheblich herabgedrückt.

Die ersten in dieser Abhandlung beschriebenen Versuche sind, nachdem ich die Stätte vieljähriger Tätigkeit zu verlassen gezwungen war, im Laboratorium der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Halle ausgeführt. Mit Wehmut gedenke ich der großen Liebenswürdigkeit, mit der mir der damalige Direktor Professor Leo Mohr entgegengekommen ist; nun hat ihn ein tragisches Geschick viel zu früh seinen Freunden und der Wissenschaft entrissen. In dem ersten Kriegsjahr nach dem pharmakologischen Institut zurückgekehrt, fand ich bei dem jetzigen Leiter, Herrn Professor Gros, die größte Bereitwilligkeit, mir die Mittel zur Fortsetzung meiner Arbeiten zur Verfügung zu stellen. Ihm meinen aufrichtigen Dank dafür auszusprechen, ist mir eine angenehme Pflicht.