Bemerkenswerte übereinstimmende kolloide Metallreaktionen, Spektralanalyse und Blutfarbstoff.

Von Eduard Richter (Hamburg).

(Eingegangen am 18. Juli 1919.)

Unter der großen Anzahl von tierischen, pflanzlichen und rein chemischen Körpern, welche ich innerhalb zwölf Jahren (mit Kriegsunterbrechung) untersuchte, ist eine Reihe besonders interessierender Stoffe, welche bisher unbekannte kolloide Reaktionen hervorbrachten. Ueber einige dieser Körper und ihre Reaktionen habe ich bereits in der Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 26, in der Med. Klinik Nr. 28 und einer folgenden Nr. (1919) berichten können. In diesen Arbeiten ist z. B. das Adrenalin bzw. Suprarenin in einer Lösung von 1:1000, ja in Lösungen von 1 bis zu 80 Millionen noch als wirksam geschildert, und Kolloidreaktionen angegeben, welche sich in den tierischen Körperorganen, Blut und Harn, als neue Reaktionen finden lassen.

Wenn ich hier andere neue reduktive Körper zur Erwähnung bringe, so berühre ich nur kurz jene von mir gefundenen Stoffe, der Hypophyse und der Schilddrüse, welche ich entsprechend zum Adrenalin, Hypophysalin und Thyrealin nannte.

Die anderen von mir untersuchten Körper führe ich nur insoweit an, als sie einigermaßen gute Kolloidreaktionen geben und werde zum Schluß erst die hervorragendsten Stoffe von größter kolloidchemischer Wirkung nennen. Zu solchen von mir untersuchten Körpern gehören: Agar, Akrolein, Adrenalin, Alizarin, Alloxan, Alkaloide, Amidoazobenzol, Amidophenolchlorhydrat, Aminobenzoesäure, Anilin, Anthrazen, Antifebrin, Asparaginsäure, Aspirin, Atoxyl, Atropin, Benzidin, Benzophenon, Brenzkatechin, Cholesterin, Diazetyldioxim, Dimethylamidobenzaldehyd, Dimethylparaphenyldiaminchlorhydrat, Diphenylamin, Guajakol, Guanin, Glycerin, Glykocholsaures Natrium, Glykol, Harnsäure und ihre Salze, Hexamethylentetramin (ohne Reaktion), Hippursäure, Hydrochinon, Hypoxanthin (ohne Reaktion), Kaffee, Koffein, Kokain, Kognak, Kreatin (ohne Reaktion), Kreatinin (ohne Reaktion), Kymol, Lezithin, Morphin, Naphthol, Naphthylamin, Natriumzitrat, Natrium nucleinicum, Neosalvarsan, Novokain, Oleinsaures Natrium, Phenazetin, Phenylendiamin, Piperazin, Phlorizin, Pyridin, Pyrodin, Resorzin, Rhodansalze, Salvarsan, Sulfanilin, Suprarenin, Strychnin, Taurocholsaures Natrium, Tee, Theo-

bromin, Thioharnstoff, Thymol, Toluol, Toluidin, Toluylendiamin (1:3:4), Tyrosin, Wein, Weinsäuresalze, die Zuckerarten (besonders Milchsücker), Zyankalium.

In der vorstehenden Reihe von Körpern habe ich solche ohne Reaktion nur deshalb angeführt, weil es mir im Sinne der Untersuchungen beachtlich erschien. Körper, welche im Wasser allein nicht reagierten, habe ich außerdem in Alkohol, Azeton, Ligroin, ferner in schwach alkalischen und sauren Lösungen einer Prüfung unterzogen. So gibt es Körper, wie z. B. das Kreosot, Guajakol, Cholesterin usw., welche in schwach alkalischer Lösung z. B. durch Zusatz von Kalkwasser oder dünner Kaliumkarbonat- oder Natriumkarbonatlösung gut reagieren. Es würde mich heut zu weit führen, alle die Kolloidreaktionen dieser angeführten Körper genauer zu schildern; ich möchte mich zunächst nur zumeist an die Stoffe halten, welche die bemerkenswertesten Reaktionen geben. Auch habe ich davon abgesehen, bisher bekannte Stoffe zu zitieren, wie z. B. Hydroxylamin, Formaldehyd, Ameisensäure, Hydrazinhydrat, unterphosphorige Säure, phosphorige Säure.

Die Körper nun von besonders hervorragender Wirkung sind außer dem Suprarenin, Lezithin, Alloxan, gallensaure Salze, Tyrosin, Atoxyl, Salvarsan, Neosalvarsan, Tannin, Pyrodin, Glycerin, Toluidin, Toluylendiamin, und vor allem das Dimethylparaphenyldiaminchlorhydrat.

Die Darstellung dieser Kolloidreaktionen ist nach meiner langjährigen Erfahrung am besten so zu gestalten, daß man zu 10 ccm dest. Wassers etwas von dem zu beobachtenden Stoff hinzufügt, darin löst (oder in Alkohol, Azeton usw. löst) und dann zur Feststellung der Reduktionskraft des betr. Stoffes einige (3—5—10) Tropfen einer 1 proz. Goldchloridlösung (*Aurum flavum*, nicht *fuscum*) hinzufügt oder einige Tropfen einer 1,1 proz. Goldnatriumchloridlösung, ev. mit vorherigem alkalischen Zusatz. Sieht man bei dieser streng innegehaltenen Reihenfolge rote oder amethystfarbene oder blaue oder braune Metallreduktion eintreten, so eignet sich der Körper zur weiteren Untersuchung. Heiße Lösungen reagieren ungefähr dreimal so kräftig wie kalte, was bei dem Zusatz von Metalllösung quantitativ zu berücksichtigen ist. Die Reduk-

tionskraft der einzelnen Körper ist nicht nur qualitativ verschieden, sondern auch quantitativ und zeitlich, so daß man gut tut, eine des weiteren zu beobachtende Reaktion noch bis zu acht Tagen, ja bis zu 14 Tagen ruhig stehen zu lassen. Mit Hilfe der genannten Körper gelingt es, kirschrote, himbeerfarbene, violette, seegrüne, blaue, braune Metallkolloidreaktionen je nach der Reduktionskraft des Stoffes hervorzubringen, wobei das betr. Metall (z. B. Gold, Kupfer) in roten, bläulichen oder schwarzen Partikelchen durch spontanes Absetzen oder längeres Zentrifugieren zu Boden fallen kann.

Auch hier kommt es mir heute nicht darauf an, die qualitativen und quantitativen Verhältnisse genauer zu schildern. Der bisher bestehende Meinung, daß Kolloidreaktionen eine Hysteresis zeigen, bald kommen können, bald nicht, möchte ich den Satz gegenüberstellen, daß sie ebenso wie jede andere chemische Reaktion einer stets normativen Gesetzmäßigkeit folgen. Es kommt dabei nur auf die richtige Dosierung der einzelnen Reaktionskörper an. Die Kolloidreaktion ist eben eine Reaktion geringerer Quantitäten, wie wir sie dem gegenüber an den allgemeinen chemischen Reaktionen kennen; daraus resultiert die Forderung genauester Dosierung eigentlich von selbst.

Einzelne chemische Körper bringen, wie z. B. das Toluylendiamin, Salvarsan in Goldlösungen, Silberlösungen usw. braune Reduktionen hervor, sie sind aber imstande, z. B. in einer violetten Alloxanreaktion nachträglich hinzugesetzt, himmelblaue Goldlösungen hervorzubringen. Warum die Molekularkomplexe der Metalle von einzelnen chemischen Körpern feiner oder gröber dispers hervorgebracht werden, ist in ihrer chemischen Konstitution begründet. Hier werden uns genauere Beobachtungen noch weitere befriedigende Resultate über Metallmolekularkomplexe und Molekulargewicht bringen können.

Im Allgemeinen will ich gleich vorausschicken, daß die roten dispersen Metallphasen spektralanalytisch Absorptionsstreifen in gelb und grün geben, während die braunen (z. B. des Goldes, Silbers, Palladiums, Platins, Kupfers usw.) den violetten Teil des Spektrums verdecken. Auch dieses Verhalten gegenüber dem Spektrum wird uns manche Aufschlüsse über die Molekularkomplexe der Metalle im allgemeinen geben.

Auch darüber werden wir uns orientieren können, ob die Reduktionswirkung bis zum metallischen Niederschlag immer über die Ent-

stehung von Komplexsalzen führt oder nicht (Ehrlich & Karrer, Arsenometallverbindungen).

Ich gebe vier Reaktionskörper in ihren kolloidchemischen Reaktionen hier genauer an, nämlich 1. das Adrenalin, 2. das Alloxan, 3. das Tannin und 4. das Dimethylparaphenylendiamin bzw. sein Chlorhydrat.

Gibt man zu 10 ccm dest. Wasser 0,25 ccm einer Adrenalinlösung 1:1000, erhitzt bis zum Kochen und fügt einige Tropfen einer 1 proz. Goldchloridlösung hinzu, so zeigt sich eine rote Goldkolloidreaktion. Das Adrenalin wird bekanntlich als ein Derivat der Dioxyphenyl- α -Methylamino- β -Oxypropionsäure aufgefaßt. Durch Abspaltung von Kohlensäure aus der genannten Säure soll es gebildet werden. Die Bildung im Tierkörper geschehe aber vermutlich aus l-Tyrosin (also der π -Oxyphenyl-Aminopropionsäure), welches wieder aus der Spaltung der Proteine entsteht. Das Tyrosin verwandelt sich im Tierkörper zuerst in Oxyphenyläthylamin und nachher in Adrenalin. Eine Verwandtschaft des Tyrosins mit dem Adrenalin wäre wohl möglich, da auch Tyrosin stahlblaue Goldkolloidreaktion auslöst. Diese Reaktion findet nicht statt, wenn Trichloressigsäure hinzugefügt worden ist. Ich mache diese letztere Angabe, weil sie für die Identifizierung von Kolloidwirkungen der betreffenden und anderer Körpersubstanzen von Bedeutung sein kann. Ich für meine Person vermute aber, daß das Adrenalin aus Eiweißkörpern, also Aminosäuren, durch den Lebensprozeß der Nebennierenzellen direkt hervorgebracht wird oder daß diese Zellen bereits aus dem Muskel oder den anderen endokrinen Drüsen und Organen stammende Produkte zugeführt werden (auch reduzierender Art), welche hier durch die Nebenniere zwecks weiterer Reduktionswirkung dem Blute zugeführt werden zur Ausübung der spezifischen physiologischen reduktiven Körperfunktionen.

Eine zweite bedeutsame Kolloidreaktion liefert uns das Alloxan bzw. der Mesoxalyl-Harnstoff; er entsteht bekanntlich aus der Harnsäure durch Oxydation. Das Alloxan gibt sowohl rote wie blaue Goldkolloidreaktionen. Eine schön kirschrote Goldreaktion erhält man auf folgendem Wege: In 160 ccm genau 50 grädigem Wasser löst man 0,2 Alloxan frisch auf, setzt dazu 1,5 ccm 1 proz. Goldchlorid und kocht eben schnell. Beim Erkalten bildet sich eine schöne kirschrote Goldkolloidlösung. Ich nenne im Folgenden diese Metallkolloidlösungen der Kürze halber statt Kolloid-Solutionen Kolloidionen. Ich übergebe die Einwirkung des Al-

loxans auf andere Metalle, Silber usw., ferner in Alkohol usw. und alkalischen Lösungen usw. Erwähnen will ich nur hier noch, daß die Einwirkung der Harnsäure selbst auf Gold zu charakteristischen Reaktionen führt, welche ich als neue Harnreaktion in der Med. Klinik Nr. 28 (1919) geschildert habe.

3. ein weiterer Stoff, welcher wichtige Kolloidreaktionen auslöst, ist das Tannin¹⁾. Das Tannin spielt nicht nur im Pflanzenkörper eine bedeutende Rolle, sondern auch durch den Genuß von Tee, Kaffee usw., vegetabilischer Kost, (Karnivoren), Wein usw. im tierischen Organismus. Die Reduktionskraft des Tannins ist eine ganz bedeutende. Ich gebe ein Beispiel zur Herstellung kirschroter Goldlösungen.

Fügt man zu 100 ccm kochendem Wasser 0,5 ccm einer $\frac{1}{2}$ —1 proz. Tanninlösung, ferner $\frac{1}{2}$ ccm einer 2proz. kohlensauren Kalilösung und setzt dazu 0,85 ccm 1 proz. Goldlösung, so bildet sich eine sehr schöne kirschrote Goldkollution. Die Lösung muß frisch hergestellt werden. Merkwürdig ist, daß sich Tannin in der angegebenen Prozentuierung — mit Kaliumkarbonat versetzt — schon in einigen Tagen in eine grüne dem Chlorophyll ähnliche Färbung verwandelt. Nach Molisch braucht die Pflanze zum Ergrünen unbedingt Eisen. Dieses Element geht aber nicht in das Chlorophyll-Molekül über, sondern scheint vielmehr eine geringwertige Organomagnesium-Verbindung zu sein. Eine Verwandtschaft zwischen dem Hämoglobin, der Muttersubstanz des Hämoporphyrin und dem Phylloporphyrin als Derivat des Chlorophylls wird vermutet, weil durch Reduktion aus beiden Hämopyrrol (Dimethylpyrrol) erhalten wird. Die Metallbindungen beim Blutfarbstoff an Eisen, beim Chlorophyll an Magnesium charakterisieren beide Stoffe. Wie dem auch sei, anzunehmen ist es, daß im Leben der Pflanze das Tannin eine ihm bisher noch nicht zugesprochene Wirkung zukommt und daß auch Farbstoffe der Pflanze in den Blüten auf Kolloidreaktionen bzw. Kolloidreaktionen durch Tannin mit Spuren von Metallen: Fe, Al, Mg, K, Na und anderen zufälligen metallischen Beimengungen hervorgerufen werden könnten, wobei ich aber auf die hervorragenden Untersuchungen Willstätter's über Blütenfarbstoffe verweisen möchte. Die Reduktionskraft des Tannins spielt, indem wir es in Kaffee, Tee usw. genießen, nicht allein im Darmkanal des tierischen Körpers eine Rolle, sondern

kann auch durch Aufnahme in die Blutbahn eine ganz erhebliche Bedeutung haben. Ich selbst habe Tanninmetallkollutionen zu therapeutischen Effekten herangezogen.

Eine vierte äußerst bemerkenswerte Kolloidreaktion ist jene, welche durch Dimethylparaphenylendiamin und ähnliche Stoffe hervorgerufen wird. Ich gebe ein Beispiel:

Fügt man zu 10 ccm dest. Wassers 3 ccm einer frisch bereiteten Dimethylparaphenylendiaminlösung hinzu (1:1000), erhitzt die Mischung und gibt nun einige Tropfen 1 proz. Goldlösung hinzu, so entwickelt sich eine schöne an blutrot erinnernde Goldkollution. Genau der gleiche Farbton entsteht aber auch durch Hinzufügen von einigen Tropfen 2 proz. Kupferchloridlösung, desgl. wiederum durch Hinzufügen von einigen Tropfen 2 proz. Merkuronitratlösung, desgl. von einigen Tropfen offizineller basischer essigsaurer Tonerde, ferner durch Hinzufügen von Bleiwasser. Während diese eigentümlichen Kolloid-Farbreaktionen in heißer Lösung hervorgerufen werden, gibt Zusatz von einigen Tropfen 2,5 proz. Ferrisulfatlösung merkwürdigerweise schon in der Kälte eine blutrote Färbung. Auch andere Metalle, wie Silber, Uran, Cer (nitricum), Lanthan (nitricum), Didym (nitricum), Thor (nitricum) und vor allem Platinchlorid geben Farbveränderungen ähnlich kolloiden Charakters. Die Kolloidnatur dieser Farbreaktionen wird weiterhin dadurch bewiesen, daß sie alle beim längeren Stehen bis zu einigen Tagen blaue Umwandlungen bilden. Ueberdies aber finden sich recht bemerkenswerte Hinblicke auf die eigenartige Kolloidität der Metallreaktionen mit Gold, Quecksilber, Silber, Kupfer, Platin, Blei, Aluminium.

Untersucht man alle diese Metallkollutionen spektralanalytisch, so sehen wir hauptsächlich zwei scharfe Absorptionsstreifen und einen zarten dritten im Spektrum auftreten, und zwar bei allen genannten Metallen gemeinsam in gelb und grün bei Wellenlinie 565 bis 570 Millionstel Millimeter und 515 bis 520 Millionstel Millimeter. Die dritte zartere Absorption findet im Violetten statt. Die für die Spektralanalyse eventuell nötige Verdünnung der Reaktionen muß beim Eisen rasch hergestellt werden, denn bei Zusatz von zuviel dest. Wasser verschwindet die Rottfärbung und die nunmehr gelbliche Lösung zeigt keinen Absorptionsstreifen. Die blauen Lösungen geben ebenfalls keine deutlichen Absorptionsspektren im sichtbaren Teil. Braune Molekularkomplexe verdecken den blauvioletten Teil des Spektrums.

¹⁾ Letzterer Stoff ist aber bereits von Wo. Ostwald in seinem Buch „Die Welt der vernachlässigten Dimensionen“ S. 22 beschrieben worden.

Vergleicht man das Absorptionsspektrum des Oxyhämoglobins mit dem gefundenen Absorptionsspektrum des Eisens, so sieht man, daß beim ersteren die Absorptionsstreifen bei 576 bis 580 und 535 bis 541 liegen. Die auffallende Aehnlichkeit der Absorptionsstreifen des Blutfarbstoffs mit denen des kolloiden Eisens lassen den Schluß erlaubt scheinen, daß es sich bei den Absorptionsstreifen des Blutfarbstoffes um die spektralanalytischen Streifen des Eisens handelt, welche nur durch die bestehende kolloide Eiweißverbindung auseinandergezerrt und verschoben sind. Dafür spricht auch das gleiche Verhalten der braunen alkalischen Hämatinlösungen, welche sich spektroskopisch ebenso verhalten wie braune Metallkollutionen. Will man dieses Faktum nicht in der geschilderten Weise bewerten, so müßte man an eine bisher unbekannte Metallverbindung bzw. an ein ganz anderes Metall denken wie Eisen, dem die spektroskopische Absorption zukäme. Dem kann aber nicht so sein, denn, wie gesagt, bieten eben alle die genannten Metalle insgesamt dieselben Absorptionsstreifen.

Der letztere Befund führt aber zu der Erkenntnis, daß eine Differenzierung der Metalle auf dem Wege spektroskopischer Absorption nicht möglich ist; ob diese Erkenntnis unsere Anschauung über die Bewertung der Emissionspektren vergaster Metalle ändern kann, ist zunächst nicht wahrscheinlich. Auch für die dunkelbläuliche Beschaffenheit des venösen Blutes glaube ich das Verhalten der kolloiden Eisenreaktion in Parallele stellen zu können, insofern, als beim Hämoglobin durch die weitere Sauerstoffentziehung jener Eisenfarbton zur Geltung kommt, wie wir ihn in den blauen Eisenreduktionen sehen.

Die genannten Kolloidreaktionen der Metalle Gold, Kupfer, Quecksilber, Platin, Eisen, Aluminium, Blei, Silber gehen ohne Unterschied des zur Reaktion gebrachten Salzes vor sich, so daß sie, wie geschildert, an Salzen der Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure usw. gleichartig sich bilden. Die Säurekomponente hat also keinen Einfluß, nur die Metallkomponente.

Geht man an die Beobachtung der roten Metallösungen im Ultramikroskop von Siedentopf u. Zsigmondy, so sieht man bei Gold, Quecksilber, Kupfer, Platin, Silber im Küvettenstrom ein Aufblitzen unendlich vieler Ultramikronen, welche beim Kupfer rötlich, beim Quecksilber blendend hell empfunden werden. Die genauere Beobachtung der Submikronen im Dunkelfeld zeigt, daß Goldkollutionen unendlich viele gelbliche Goldteilchen zeigen; Quecksilber ergibt sowohl rundliche schwärzliche Submikronen wie auch gekreuzte Kristallkonfigurationen, die zwar den Lea'schen Silberkriställchen ähnlich sehen, aber wohl Komplexsalzbildungen sind, und zwar wahrscheinlich Di-Hg-Diphenylamin. Eine genauere Untersuchung des Gemisches im kolloiden Quecksilber mit diesen hellblitzenden Kristallen steht aber noch aus. Quantitativ entspricht die Menge der gefällten Hg-Komplexe nicht dem äußerst geringen Zusatz von 3 mg Diphenylparaphenylendiamin zu zehn Tropfen 2proz. Merkuronitratlösung.

Weitere Phenylenderivate bin ich dabei zu untersuchen.

Aus den geschilderten Kolloidreduktionen sehen wir, daß gewisse Diamine eine besonders starke Reduktionskraft haben und wahrscheinlich mit den Reduktionskörpern der Aminogruppen im Tierorganismus auf gleiche Stufe zu stellen sind, aber auch Oxygruppen zeigen wesentliche Reduktionswirkungen. Eine Systematisierung aller dieser Körper, ferner eine genauere Durchforschung der rot oder schwarz gefällten Metalldispersionen wird uns neue chemische Anschauungen über Molekularkomplexe geben als auch eine Bereicherung des physikalischen Verhaltens bzw. der Farben herbeiführen.

Einen Teil der praktisch verwertbaren Reduktionen zur Herstellung kolloider Metalle habe ich unter Patentschutz gestellt. Das kolloide Eisen und andere Kolloidmetalle verwende ich therapeutisch zu internen, subkutanen und intravenösen Injektionen. Offenbar beruht die Wirkung vieler Anästhetika auf ihrer Reduktionswirkung im Körper.