Indem ich hiermit den Bericht über meine Untersuchungen, welche ich im Laboratorium des Herrn Prof. Boedeker ausgeführt habe, abschliesse, erlaube ich mir noch, demselben, meinem hochverehrten Lehrer, für die mir in jeder Weise geleistete freundliche Unterstützung meinen herzlichsten Dank auszusprechen. .

Göttingen, September 1865.

Ueber Kreatinin und Kreatin; von C. Neubauer.

III.

In meiner Arbeit „Ueber quantitative Kreatinbestimmungen im Muskelfleisch“ *) habe ich gezeigt, daß das Kreatin durch längeres Erhitzen seiner concentrirten wässerigen Lösung auf 100° fast vollständig in Kreatinin übergeht; später habe ich gefunden, daß schon beim Eindampfen einer verdünnten Lösung von reinem Kreatin dieser Uebergang theilweise erfolgt. — 0,2 Grm. chemisch reines Kreatin wurden in 600 CC. Wasser gelöst und diese Lösung langsam auf dem Wasserbade bis zur Krystallisation verdunstet. Die von dem auskrystallisirten Kreatin getrennte Mutterlauge wurde zur Trockne verdunstet und der Rückstand mit starkem Weingeist ausgezogen. Die weingeistige Lösung lieferte schliesslich eine Krystallisation von Kreatinin, aus dessen wässriger Lösung neutrale Chlorzinklösung sofort die bekannte Doppel-

*) Zeitschrift für analyt. Chemie II, 22.

verbindung von Kreatininchlorzink fällte. Dieser höchst merkwürdige Uebergang von Kreatin in Keatinin durch längeres Erhitzen seiner wässerigen Lösung, sowie die von Liebig beobachteten Thatsachen, der Uebergang von Kreatinin in Kreatin nach längerem Stehen einer mit Kalkmilch versetzten Lösung von schwefelsaurem Kreatinin, und die Spaltung des Kreatins in Harnstoff und Sarkosin durch Kochen mit Barytwasser, veranlafste mich, das bis dahin unbekannte Verhalten des Kreatinins beim Erhitzen mit Barythydrat einer näheren Prüfung zu unterwerfen.

1) *Einwirkung von Aetzbaryt auf Kreatinin.* — Zu diesem Zwecke wurde reines Kreatinin mit der anderthalbfachen Menge reinen Aetzbaryts und einer zur Lösung in der Hitze genügenden Wassermenge in ein Rohr eingeschmolzen und dieses 12 bis 18 Stunden im Wasserbade auf 100° C. erhitzt. Nach Ablauf dieser Zeit hatte sich ziemlich viel kohlsaurer Baryt ausgeschieden und beim Oeffnen roch der Inhalt des Rohrs stark nach Ammoniak. Nachdem der kohlsaurer Baryt abfiltrirt und ausgewaschen war, wurde das Filtrat zur Verjagung des Ammons eine Zeit lang im Wasserbade erhitzt und darauf der gelöste Baryt durch vorsichtigen Zusatz von Schwefelsäure gefällt. Das sauer reagirende Filtrat wurde im Wasserbade ziemlich weit concentrirt, darauf noch mit etwas verdünnter Schwefelsäure versetzt und nun, als sich unter dem Mikroskop Krystallbildung zeigte, über Schwefelsäure gestellt. Es schossen eine ziemliche Menge glasheller, zum Theil wohl ausgebildeter Krystalle an, die von der Mutterlauge getrennt wurden. Letztere lieferte nach weiterem Verdunsten eine zweite Krystallisation; schliesslich aber blieb ein syrupdicker Rückstand, der selbst unter der Luftpumpe nicht zum Krystallisiren zu bringen war, sondern zu einer zähen amorphen Masse eintrocknete. Die von mehreren Darstellungen erhaltenen Kry-

stalle wurden zweimal aus Wasser umkrystallisirt und zeigten nun folgende Reactionen. In Wasser und Weingeist sind die Krystalle leicht löslich; die weingeistige Lösung wird auf Zusatz von Aether nicht gefällt. Die concentrirte wässerige Lösung reagirt schwach sauer; Chlorbaryum, essigsames Bleioxyd, salpetersaures Silberoxyd, so wie Chlorcalcium bewirkten in der wässerigen Lösung weder direct noch nach Zusatz von Ammon irgend eine Fällung; eben so indifferent verhielt sich eine neutrale Lösung von Chlorzink sowohl für sich, als auch auf nachherigen Zusatz von essigsamem Natron. Beim Erhitzen auf dem Platinblech trat zuerst Schmelzung ein und darauf verflüchtigte sich die Substanz vollständig. Beim Erhitzen in einem Glasröhrchen sublimirte der zuerst geschmolzene Körper vollständig in öligen Tropfen, die jedoch beim Erkalten zu einer strahlig-krystallinischen Masse erstarrten. Wurde aber die Sublimation mit grofser Vorsicht, bei möglichst niedriger Temperatur vorgenommen, so sublimirte der Körper in glänzenden Krystallflittern. — Der Schmelzpunkt wurde bei 145° C. gefunden. Mit Baryt gab der Körper keine Verbindung, wohl aber löste die erwärmte, ziemlich concentrirte wässerige Lösung nennenswerthe Mengen von frisch gefälltem Silberoxyd und auch Quecksilberoxyd auf. Diese Lösungen reagiren alkalisch. Die schwerlösliche Silberverbindung krystallisirt leicht in glänzenden Krystalldrusen; die sehr leichtlösliche Quecksilberverbindung bleibt nach dem Verdunsten in kleinen warzigen Krystalldrusen zurück.

Die wässerige Lösung der ursprünglichen Substanz lieferte nach dem Verdunsten mit Salzsäure einen chlorfreien Rückstand, aus dessen wässriger Lösung der Körper unverändert wieder herauskrystallisirte.

Zur Verbrennung wurden die zerriebenen Krystalle im Wasserbade getrocknet, nachdem ich mich durch directe

Versuche überzeugt hatte, daß dieselben kein Krystallwasser enthalten. Die Verbrennung wurde mit vorgelegtem reinem metallischem Kupfer, theils mit Kupferoxyd, theils mit chromsaurem Bleioxyd ausgeführt.

- I. 0,2291 Grm. Substanz gaben 0,3481 Grm. Kohlensäure und 0,1064 Grm. Wasser.
- II. 0,1737 Grm. ergaben 0,2665 Grm. Kohlensäure und 0,0832 Grm. Wasser.
- III. 0,2423 Grm. lieferten beim Verbrennen mit Natronkalk eine Menge Ammoniak, wodurch 4,25 CC. Normalsalzsäure gesättigt wurden.
- IV. 0,2123 Grm. ergaben 0,3215 Grm. Kohlensäure und 0,1014 Grm. Wasser.
- V. 0,2159 Grm. ergaben 0,105 Grm. Wasser. Die Kohlenstoffbestimmung verunglückte.

Aus diesen Analysen leitet sich die Formel $C_8H_6N_2O_4$ ab :

	berechnet		I.	II.	III.	IV.	V.
C ₈	48	42,1	41,5	41,9	—	41,3	—
H ₆	6	5,3	5,2	5,3	—	5,3	5,4
N ₂	28	24,6	—	—	24,6	—	—
O ₄	32	28,0	—	—	—	—	—
	114	100,0.					

Die Beziehung dieses Körpers zum Kreatinin ergibt sich demnach einfach nach folgender Gleichung :

Diese aus dem Kreatinin durch Einwirkung von Aetzbaryt entstehende Verbindung ist homolog mit dem Hydan-toïn (Glycolylharnstoff), welches Baeyer durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Allantoïn *) und auf Alloxansäure **), sowie durch Einwirkung von Ammoniak auf Bromacetylharnstoff ***) darstellte, und dessen Aethyl-derivat

*) Diese Annalen CXVII, 178.

**) Dasselbst CXIX, 126.

***) Dasselbst CXXX, 158.

Heintz beim Erhitzen von Aethylglycocoll mit Harnstoff erhielt *). Ich bezeichne den Körper daher als *Methylhydantoin* :

Hydantoin	$C_6H_4N_2O_4$
Methylhydantoin	$C_8H_6N_2O_4$
Aethylhydantoin	$C_{10}H_8N_2O_4$

Typisch wären diese Formeln zu schreiben :

Glycolylharnstoff	$N_2 \left\{ \begin{array}{l} C_2O_2 \\ C_4H_2O_2 \\ H_2 \end{array} \right.$	Hydantoin (Baeyer)
Methylglycolylharnstoff	$N_2 \left\{ \begin{array}{l} C_2O_2 \\ C_4H_2O_2 \\ C_2H_3, H \end{array} \right.$	Methylhydantoin (Neubauer)
Aethylglycolylharnstoff	$N_2 \left\{ \begin{array}{l} C_2O_2 \\ C_4H_2O_2 \\ C_4H_5, H \end{array} \right.$	Aethylhydantoin (Heintz).

Es ist hiernach wohl wahrscheinlich, daß das von Strecker durch Einwirkung von Cyanamid auf Glycocoll u. s. w. erhaltene homologe Glied des Kreatinins, das Glycocyamidin, beim Behandeln mit Barythdrat das Hydantoin selbst geben wird :

Heintz erhielt ferner sein Aethylhydantoin durch Erhitzen von Aethylglycocoll mit Harnstoff auf 120 bis 125° C., während ihm bei der gleichen Behandlung von Glycocoll mit Harnstoff nicht das Hydantoin, sondern die Hydantoinssäure resultirte. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, daß durch Erhitzen von Sarkosin (Methylglycocoll) mit Harnstoff das von mir gefundene Methylhydantoin entsteht, namentlich da, wie ich weiter unten zeigen werde, bei der Einwirkung von Aetzbaryt auf Kreatin neben Sarkosin und Harnstoff eine nennenswerthe Menge von Methylhydantoin gebildet wird :

*) Diese Annalen CXXXIII, 65.

Ich werde beide Versuche ausführen, sobald ich im Besitze größerer Mengen von Glycocyamidin und Sarkosin bin.

Methylhydantoïnsilber. — Eine mäfsig concentrirte erhitzte Lösung von Methylhydantoïn löst erhebliche Mengen von frisch gefälltem Silberoxyd auf und nimmt dadurch eine alkalische Reaction an. Filtrirt man noch heifs von dem in mäfsigem Ueberschufs zugesetzten Silberoxyd ab und läßt im Dunklen erkalten, so liefert die klare und farblose Lösung, sobald man die richtige Concentration getroffen hat, eine massenhafte Krystallisation der gewünschten Verbindung. Das Methylhydantoïnsilber krystallisirt in dünnen lanzettlichen Blättern, die sich zu schönen Drusen und Sternen zusammenlegen. Beim Trocknen über Schwefelsäure bleiben die Krystalle im Dunklen farblos und zeigen schönen Glanz; bei 100° C. tritt nach und nach Braunfärbung ein, ohne dafs sich der Glanz verliert. — Zur Analyse wurde die Verbindung bei 100° getrocknet und im Porcellantiegel verbrannt.

I. 0,1316 Grm. Substanz lieferten 0,0644 Grm. Silber.

II. 0,1343 Grm. lieferten 0,0657 Grm. Silber.

III. 0,1212 Grm. von einer anderen Darstellung lieferten 0,0591 Grm. Silber.

Hieraus folgt die Formel $\text{C}_8\text{H}_5\text{AgN}_2\text{O}_4$:

	berechnet	I.	II.	III.
C ₈	48	51,13	51,06	51,08
H ₅	5			
N ₂	28			
O ₄	32			
Ag	108	48,87	48,94	48,92
	221	100,00.		

Durch Einwirkung von Jodäthyl auf Methylhydantoïnsilber läßt sich das Silber nicht durch Aethyl ersetzen. Als

Methylhydantoinsilber mit einer äquivalenten Menge Jodäthyl und etwas absolutem Alkohol in ein Rohr eingeschmolzen und dieses längere Zeit im Wasserbade erhitzt wurde, schied sich eine erhebliche Menge Jodsilber aus und das klare Filtrat lieferte nach dem Verdunsten durch Jod braun gefärbte Krystalle. Diese wurden in Wasser gelöst und mit frisch gefälltem Silberoxyd digerirt, wobei Jodsilber abgeschieden wurde, aber auch viel Silber in Lösung blieb. Aus dem Filtrat schied sich nach dem Verdunsten über Schwefelsäure reines Methylhydantoinsilber in Krystallen aus.

0,4224 Grm. dieser Verbindung lieferten nach dem Verbrennen
0,2060 Grm. Silber, entsprechend 48,78 pC. Silber, während
die Rechnung 48,87 pC. Silber verlangt.

Methylhydantoïnequecksilber. — Eine mäfsig concentrirte und erwärmte Lösung von Methylhydantoin löst erhebliche Mengen von frisch gefälltem Quecksilberoxyd auf. Die Lösung reagirt alkalisch und scheidet beim Eindampfen in der Wärme metallisches Quecksilber aus. Nach dem Verdunsten über Schwefelsäure bleibt die Verbindung in kleinen mikroskopischen, zu Drusen und Warzen vereinigten Krystallen, die in Wasser ungemein leicht löslich sind, zurück.

2) *Einwirkung von Aetzbaryt auf Kreatin.* — Liebig erhielt bekanntlich bei der Einwirkung von Aetzbaryt auf Kreatin neben Sarkosin auch Harnstoff, allein dieses sind nicht, wie Liebig selbst angiebt, die einzigen hierbei aus dem Kreatin entstehenden Producte. Liebig *) sagt : „Wenn man nämlich dem Alkohol, aus welchem das schwefelsaure Sarkosin krystallisirt ist, Wasser zusetzt, mit kohlensaurem Baryt neutralisirt und die neutrale Flüssigkeit bis zur schwachen Syrupconsistenz abdampft, so setzen sich daraus, lange vor dem Punkte, wo das Sarkosin krystallisiren

*) Diese Annalen LXII, 317.

würde, farblose lange Säulen oder Blätter ab, welche eine sehr schwach saure Reaction besitzen und die ich deshalb anfänglich für eine Säure hielt, allein sie schmelzen und verflüchtigen sich, ohne einen Rückstand von Baryt zu hinterlassen; sie lösen sich leicht in Wasser und Alkohol und sind in etwa 30 Theilen Aether ebenfalls löslich; die wässrige Lösung bringt in Silbersalzen, Sublimat, essigsaurem Bleioxyd, in Kalk- und Barytsalzen keinen Niederschlag hervor; ich habe leider keine zu einer Analyse reichende Menge dieser Substanz erhalten, um entscheiden zu können, ob dieser Körper seiner Zusammensetzung nach dem Urethan entspricht, mit dem derselbe viele Aehnlichkeit besitzt.“ Diese von Liebig angegebenen Eigenschaften stimmen genau mit dem Verhalten des durch Einwirkung von Aetzbaryt auf Kreatinin entstehenden Methylhydantoins überein, so daß ich von vornherein von der Identität beider Körper überzeugt war.

Zur Darstellung dieser Substanz wurden 16 Grm. Kreatin in concentrirter wässriger Lösung mit 160 Grm. Aetzbaryt so lange in einem Kolben gekocht, bis die zuerst sehr starke Ammoniakentwicklung fast ganz nachgelassen hatte. Aus dem heissen, zuvor verdünnten Filtrat wurde darauf durch Kohlensäure der überschüssige Baryt gefällt, was jedoch vollständig nicht zu erreichen war, denn nach dem Abfiltriren des in der Kochhitze abgeschiedenen kohlensauren Baryts bewirkte Schwefelsäure in einer Probe des Filtrats noch eine deutliche, obgleich schwache Fällung von schwefelsaurem Baryt. Die Flüssigkeit wurde nun zunächst auf dem Wasserbade concentrirt, darauf die letzte Menge des Baryts vorsichtig mit Schwefelsäure ausgefällt und endlich das Filtrat bis zum Syrup verdunstet. Zur Abscheidung des Sarkosins wurde der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure bis zur stark sauren Reaction versetzt, wiederum bis zum Syrup

concentrirt und dieser mit absolutem Alkohol übergossen. Beim Reiben mit einem Glasstabe erstarrte der syrupartige Rückstand zu einem weissen Krystallbrei von schwefelsaurem Sarkosin. das auf einem Filter gesammelt, mit absolutem Alkohol gründlich ausgewaschen und schliesslich aus der zehnfachen Menge heissen Alkohols umkrystallisirt wurde.

Die alkoholische, bei der Abscheidung und dem Auswaschen des schwefelsauren Sarkosins erhaltene Lösung wurde nach Zusatz von Wasser mit kohlsaurem Baryt versetzt und auf dem Wasserbade der Weingeist verjagt. Eine geringe Menge Baryt ging hierbei in Lösung. Nachdem das von den Barytsalzen abfiltrirte klare Filtrat darauf auf dem Wasserbade bis zur schwachen Syrupconsistenz concentrirt war, schieden sich beim ruhigen Stehen erhebliche Mengen farbloser, langer säulenförmiger Krystalle aus, die sich bei näherer Prüfung als frei von Baryt zeigten. Die Eigenschaften des hier erhaltenen Products stimmten genau mit den von Liebig angegebenen und den von mir beim Methylhydantoin gefundenen überein, so dass an der Identität beider nicht zu zweifeln war. Die Krystalle wurden von der barythaltigen Mutterlauge getrennt, letztere mit Wasser verdünnt, mit einigen Tropfen Schwefelsäure vom Baryt befreit und das Filtrat auf dem Wasserbade concentrirt. Es schieden sich auch hier noch Krystalle aus, die in ihren Eigenschaften mit den zuerst erhaltenen übereinstimmten; zurück blieb schliesslich eine dicke, sauer reagirende Mutterlauge, wie dieselbe auch aus dem Kreatinin durch Einwirkung von Baryt erhalten wurde. Sämmtliche Krystalle wurden vereinigt und durch Umkrystallisiren gereinigt. Zur Analyse wurde die Verbindung zuerst über Schwefelsäure, schliesslich im Wasserbade getrocknet und darauf mit chromsaurem Bleioxyd und vorgelegtem metallischem Kupfer verbrannt.

- I. 0,2717 Grm. Substanz lieferten 0,4187 Grm. Kohlensäure und 0,1395 Grm. Wasser.
- II. 0,2926 Grm. sättigten nach dem Verbrennen mit Natronkalk 5,15 CC. Normalsalzsäure.

Die Analyse führt zu der Formel $C_8H_6N_2O_4$:

	berechnet		I.	II.
C ₈	48	42,1	42,0	—
H ₆	6	5,3	5,7	—
N ₂	28	24,6	—	24,7
O ₄	32	28,0	—	—
	114	100,0.		

Zur Darstellung der Silberverbindung wurde eben so wie bei dem aus dem Kreatinin erhaltenen Methylhydantoin verfahren und die schließlich bei 100° C. getrocknete Verbindung analysirt.

0,1301 Grm. der fast weissen, schön krystallisirten und stark glänzenden Verbindung lieferten 0,0634 Grm. Silber.

berechnet	gefunden
48,87 pC. Ag	48,74 pC. Ag.

Der hier bei der Einwirkung von Aetzbaryt auf Kreatin neben dem Sarkosin auftretende Körper ist demnach mit dem aus dem Kreatinin auf gleiche Weise erhaltenen identisch, er ist Methylhydantoin und nicht Methylparabansäure, wie Kekulé *) vermuthet, oder Urethan, wie Liebig **) glaubte. — Die Bildung aus dem Kreatin erklärt sich einfach nach folgender Gleichung :

Aus dem von Strecker dargestellten, dem Kreatin homologen Glycocyamin wird also durch Einwirkung von Aetzbaryt wohl wahrscheinlich das Hydantoin und neben diesem Harnstoff und das dem Sarkosin homologe Glycocoll resultiren :

*) Dessen Lehrbuch der org. Chemie II, 89.

**) Diese Annalen LXII, 317.

Wie schon oben angegeben bildet sich neben dem Methylhydantoïn bei der Einwirkung von Aetzbaryt auf Kreatinin eine syrupartige Säure, die schliesslich im Exsiccator oder unter der Luftpumpe zu einer dicken firnifsartigen Masse eintrocknete. Löst man diesen Rückstand in Wasser und sättigt mit Barythydrat, so entsteht das Barytsalz, welches ebenfalls nicht zum Krystallisiren zu bringen war, sondern wie die freie Säure unter dem Exsiccator eine firnifsartige Masse lieferte. Die freie Säure löst auch erhebliche Mengen von Zinkoxyd auf, allein auch dieses Salz konnte ich nicht krystallisirt erhalten. Ich habe diesen unerquicklichen Körper vor der Hand nicht weiter untersucht; möglich, dafs er Hydantoïnsäure oder ein homologes Glied derselben ist. Nach einigen, freilich nur im kleinen Mafsstabe angestellten Versuchen möchte ich glauben, dafs diese syrupartige Säure aus dem Methylhydantoïn durch weitere Einwirkung des Aetzbaryts entsteht.

Ueber einige Verbindungen des Kreatins mit Metallsalzen; ·

von *Demselben*.

Kreatin-Chlorcadmium. — Trägt man in eine concentrirte, säurefreie und auf etwa 50° C. erwärmte Lösung von Chlorcadmium so lange fein zerriebenes Kreatin, als letzteres noch gelöst wird, so krystallisirt, wenn man die Lösung