

Sitzungsberichte

der

königl. bayer. Akademie der Wissenschaften

zu München.

Jahrgang 1868. Band II.

München.

Akademische Buchdruckerei von F. Straub.

1868.

In Commission bei G. Franz.

480
144 D

Herr Baron v. Liebig übergibt einen Aufsatz des Herrn J. Volhard:

„Ueber die Synthese des Kreatin“.

Mit dem Namen *Kreatin* bezeichnete bekanntlich Chevreul einen stickstoffreichen krystallinischen Körper, den er im Jahre 1832 als Bestandtheil der Bouillontafeln der holländischen Compagnie entdeckte. Nachdem sich verschiedene Forscher vergeblich bemüht hatten, den gleichen Stoff aus der Fleischbrühe zu isoliren, lehrte Hr. Geh.-Rath v. Liebig in seiner Untersuchung der Fleischflüssigkeiten (*Annalen der Chem. und Pharm.* LXII. p. 257) eine sichere Methode der Darstellung von Kreatin, das er als nie fehlenden Bestandtheil der Fleischflüssigkeit vieler Thiere sowie des menschlichen Harnes nachwies; aus letzterem war es zuerst von Hrn. Prof. M. v. Pettenkofer dargestellt worden. Der gleichen Untersuchung verdankt man die Kenntniss der Zusammensetzung und des chemischen Verhaltens dieses merkwürdigen Körpers. Seitdem hat man denselben in der Fleischflüssigkeit des Menschen sowie aller warm- und kaltblütigen Thiere, deren Muskeln auf Kreatin untersucht wurden, aufgefunden. Man betrachtet daher mit Recht das Kreatin als regelmässiges Produkt der Umsetzung, welche die stickstoffhaltigen Bestandtheile des Thierkörpers im Lebensprozess erleiden.

Bekanntlich wird das Kreatin durch Kochen mit Barytwasser gespalten in Sarkosin und Harnstoff; darnach nahm man an, dass das Kreatin ein harnstoffartiger Körper sei, ein Harnstoff, der das Radikal des Sarkosin enthalte.

Von dem letzteren habe ich (*Annalen der Ch. u. Pharm.* CXXIII. 261) gezeigt, dass dasselbe Methylamidoessigsäure oder eine Essigsäure ist, in deren Radikal ein Rest des Me-

thylamins eingetreten, indem ich es synthetisch aus Chlor-essigsäure und Methylamin darstellte.

Nachdem mir diese Synthese des Sarkosin gelungen, suchte ich sofort das Sarkosin mit dem Harnstoffrest zu vereinigen, durch welchen es in Kreatin übergeführt werden musste, um so durch Zusammensetzung die Richtigkeit jener aus der Zerlegung gewonnenen Anschauung von der Constitution des Kreatin zu bethätigen. Noch mit diesen Versuchen beschäftigt, erhielt ich Kenntniss von Strecker's Arbeit über das Glycocyamin. Strecker stellte durch Vereinigung von Glycocoll mit Cyanamid einen neuen, in Zusammensetzung und Eigenschaften dem Kreatin sehr nahestehenden Körper dar, den er Glycocyamin nannte. Da letzterer zu Kreatin genau in der nämlichen Beziehung steht wie Glycocoll zu Sarkosin, so schien es im höchsten Grade wahrscheinlich, dass Cyanamid sich mit Sarkosin vereinigen würde zu Kreatin. Die folgenden Versuche zeigen, dass dies wirklich der Fall ist.

Erhält man eine Mischung von Sarkosin und frisch bereitetem Cyanamid, beide in weingeistiger Lösung, während einiger Stunden auf der Temperatur des siedenden Wassers, so scheiden sich beim Erkalten der Flüssigkeit schwach gelblich gefärbte, büschelförmig vereinigte Krystallnadeln von sehr lebhaftem Glanze aus. Nach dem Kochen der wässrigen Lösung dieser Krystalle mit etwas Thierkohle und Eindampfen erhält man beim Abkühlen vollkommen farblose und durchsichtige Kryställchen von prismatischem Habitus, in Ansehen und Glanz dem klein krystallisirten Bittersalz ähnlich.

Die Elementaranalyse dieses krystallinischen Körpers ergab folgende Resultate:

0.4557 Grm. mittelst chromsaurem Blei verbrannt lieferten 0.5406 Grm. Kohlensäure, entsprechend 32.34 Pc.

[1868.II.3.]

Kohlenstoff und 0.3110 Grm. Wasser, entsprechend 7.57 Pc. Wasserstoff.

0.4105 Grm. mit Natronkalk verbrannt neutralisirten von der vorgelegten Normalschwefelsäure (1000^{cc}. enthaltend 49 Grm. Schwefelsäurehydrat) 8,2^{cc}, welche 0.1148 Grm. Stickstoff oder 27.96 Pc. anzeigen.

Diese Zahlen verglichen mit den aus der Formel des krystallisirten Kreatin berechneten

		berechnet	gefunden
C ₄	48	32.22	32.34
H ₁₁	11	7.38	7.57
N ₃	42	28.19	27.96
O ₃	48	32.21	
	<u>149</u>	<u>100.00</u>	

zeigen, dass der aus Sarkosin und Cyanamid entstehende Körper die Zusammensetzung des natürlichen Kreatin hat; auch in allen seinen Eigenschaften stimmt derselbe so vollständig mit dem Kreatin der Fleischflüssigkeit überein, dass über die Identität beider nicht der mindeste Zweifel sein kann.

Die Krystalle sind meist vierseitige Prismen, an den Enden durch zwei Flächen zugespitzt. Die beiden Flächenpaare des Prisma sind im Reflexionsvermögen sehr verschieden; während die einen, in der Regel die schmälern Flächen, sehr gut spiegeln, zeigen die andern, welche meist beträchtlich breiter sind, bei genauer Betrachtung eine wellige Beschaffenheit, hervorgebracht durch übereinander gelagerte Lamellen. Diese Verschiedenheit deutet darauf hin, dass die das Prisma bildenden Flächenpaare kristallographisch ungleichwerthig sind.

Das natürliche Kreatin krystallisirt im monoklinen System; seine Krystalle sind in der Regel nach Art des Epidot in der Richtung der Orthodiagonale prismatisch ausgebildet, während die Flächen des Hauptprisma (∞P) nur als Zu-

schärfungsflächen an den Enden jenes scheinbaren aus OP und $\infty P \infty$ gebildeten Prisma auftreten. Die Neigung von $\infty P : \infty P$ bestimmte Heintz (Jahresber. d. Chem. v. Liebig und Kopp 1847/8 p. 880) zu $133^{\circ} 2'$ — $133^{\circ} 10'$ und Keferstein (ibid. 1856 p. 701) zu $132^{\circ} 10'$. Eine annähernde Messung mittelst des Reflexionsgoniometers ergab an den aus Sarkosin und Cyanamid erhaltenen Krystallen die Neigung jener Zuschärfungsflächen zu einander ($\infty P : \infty P$) zu 132° bis 133° .

In kaltem Wasser sind die Krystalle schwer löslich; leicht in siedendem Wasser. Die Lösung ist neutral und von sehr schwach bitterem, erst allmählich zur Wirkung kommendem, Geschmack. An der Luft stehend schimmelt die Lösung. Noch schwerer als in kaltem Wasser löst sich der Körper in kaltem Weingeist, in Alkohol ist er unlöslich.

Beim Erhitzen auf dem Platinblech verknistern die Krystalle und werden blind, sie schmelzen bei stärkerem Erhitzen, sodann tritt Bräunung ein und Entwicklung eines weisslichen, schwach brenzlich ammoniakalisch riechenden Rauches; es bleibt wenig gebackene Kohle, die allmählich völlig verbrennt.

Die Krystalle enthalten Krystallwasser, das sie schon über Schwefelsäure theilweise, und völlig bei 100° verlieren, indem sie ihren Glanz verlieren und undurchsichtig werden. 0.8840 Grm. verloren bei 100° 0.107 Grm. oder 12.10 Pc. 0.8051 „ „ „ „ 0.0984 „ „ 12.22 „

Nach der Formel $C_4H_9N_3O_2 + H_2O$ ist der Wassergehalt des krystallisirten Kreatin

berechnet	gefunden.
12,08 Pc.	12.10 12.22 Pc.

In kalter concentrirter Salzsäure lösen sich die Krystalle sehr leicht auf; wird diese Lösung im Wasserbad zur Trockne gebracht, so hinterbleibt ein krystallinisches salzsaures Salz, welches in wenig Wasser gelöst mit Chlorzink

und essigsaurem Natron versetzt, nach einigen Sekunden einen weissen krystallinischen Niederschlag abscheidet. Rascher entsteht dieser Niederschlag beim Reiben mit einem Glasstab, er setzt sich dann vorzüglich an den mit dem Glasstab geriebenen Stellen des Glases an, so dass diese plötzlich als dicke weisse Striche erscheinen. Es bedarf jedoch einer gewissen, immer noch geringen Menge des salzsauren Salzes um mit Chlorzink und essigsaurem Natron den erwähnten Niederschlag zu erzeugen. Die so erhaltene Zinkverbindung löst sich in viel kochendem Wasser auf und scheidet sich beim Erkalten in kleinen Warzen wieder aus, welche sich unter dem Mikroskop als Aggregate concentrisch gruppirter farbloser und durchsichtiger Krystallnadeln zu erkennen gaben.

Wie gegen Salzsäure verhält sich der aus Sarkosin und Cyanamid entstandene Körper auch gegen Schwefelsäure.

Eine abgewogene Menge desselben wurde in soviel verdünnter titrirter Schwefelsäure gelöst, dass auf 149 Theile 49 Theile Schwefelsäure-Hydrat kamen; die Lösung im Wasserbad zur völligen Trockniss eingedunstet hinterliess ein schwefelsaures Salz als harte krystallinische Masse; diese wurde in Wasser aufgelöst, durch kohlensauren Baryt zersetzt; beim Abkühlen des stark eingengten Filtrats schoss die Basis in wohl ausgebildeten glänzenden Kryställchen an.

Diese Basis hat alle Eigenschaften des aus natürlichem Kreatin dargestellten Kreatinin.

Ihre Krystalle sind meist vierseitige Prismen mit Endfläche; von den Kreatinkrystallen unterscheiden sie sich sofort dadurch, dass sie bei 100° ihren Glanz nicht verlieren und dass sie in Wasser und Weingeist beträchtlich löslicher sind wie jenes.

Die wässrige Lösung bläut geröthetes Lakmus und zeigt gegen Lösung von salpetersaurem Silber, Sublimat, Chlor-

zink vollkommen das gleiche Verhalten wie es in der oben citirten Abhandlung Liebig's vom Kreatinin beschrieben ist.

Beim Uebergang von Kreatin in Kreatinin spaltet sich von den Elementen des wasserfreien Kreatin ein Atom Wasser (H_2O) ab, das ersetzt wird durch ein Aequivalent Säure. Das krystallisirte Kreatin, wenn es zu salzsaurem Kreatinin wird, verliert dagegen 2 Atome Wasser, während es ein dem entweichenden Wasser nahezu gleiches Gewicht Salzsäure oder genau für 36 Theile Wasser 36.5 Theile Salzsäure aufnimmt; das salzsaure Kreatinin muss daher fast das unveränderte Gewicht zeigen des krystallisirten Kreatin, aus dem es entstand.

0.2125 Grm. des synthetisch dargestellten krystallisirten Kreatin wurden in wässriger Salzsäure gelöst; die Lösung im Wasserbad, zur völligen Trockne gebracht, hinterliess 0.2130 Grm. salzsaures Kreatinin.

0.8051 Grm. des gleichen Kreatin gaben durch aufeinanderfolgendes Ueberleiten von salzsaurem Gas und trockner Luft bei 100° 0.8062 Grm. salzsaures Kreatinin, dieses wurde, in Wasser gelöst, auf 200^{cc} verdünnt; 50^{cc} dieser Lösung oder 0.2015 Grm. salzsaures Kreatinin gaben Chlorsilber

- 1) 0.1956 Grm. entsprechend 0.0497 HCl. oder 24.66 Pc.
- 2) 0.1930 „ „ 0.0490 „ „ 24.31 „

Nach der Formel $C_4H_7N_3O, HCl$ enthalten 100 salzsaures Kreatinin

	berechnet.	gefunden.	
Salzsäure	24.41	1) 24.66	2) 24.31

Die Identität der aus Sarkosin und Cyanamid entstehenden Verbindung mit dem aus der Fleischflüssigkeit oder dem Harn dargestellten Kreatin ist somit völlig erwiesen.

Sarkosin und Cyanamid vereinigen sich miteinander zu Kreatin, auch wenn eine Mischung beider Stoffe in

wässriger Lösung erwärmt und eingedampft oder längere Zeit bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlassen wird. In beiden Fällen entsteht zugleich etwas Kreatinin und in geringer Menge ein unkrystallinischer flockiger Körper, der sich dem auskrystallisirenden Kreatin beimengt. In siedendem Wasser löst sich diese Beimengung zugleich mit dem Kreatin auf; beim Erkalten wird diese Lösung, bevor das Kreatin anschießt, durch Ausscheidung des flockigen Körpers milchig trüb und undurchsichtig. Wasser von 60° — 70° löst Kreatin in reichlicher Menge auf, während es den flockigen Körper zurücklässt.

In allen Fällen erhält man übrigens von den verwendeten Mengen Cyanamid und Sarkosin nur einen verhältnissmässig kleinen Bruchtheil als Kreatin; 20 Grm. reines Sarkosin mit 10 Grm. Cyanamid gaben mir nur etwa 4 Grm. Kreatin.

Das zu diesen Versuchen gebrauchte Sarkosin war nach der von mir angegebenen Methode aus Monochloressigsäure und Methylamin dargestellt. Da bei dieser Bereitung des Sarkosin die Ausbeute ebenfalls hinter der theoretisch berechneten weit zurückbleibt — man erhält bei Anwendung eines grossen Ueberschusses von Methylamin etwa 10 Pc. vom Gewicht der angewendeten Chloressigsäure an Sarkosin — so leuchtet ein, dass dieses kostspielige und umständliche synthetische Verfahren zur Darstellung grösserer Mengen von Kreatin nicht besonders empfehlenswerth ist.

Von allen Erzeugnissen des Pflanzen- und Thierkörpers, welche man bis jetzt auch künstlich aufzubauen gelernt hat, ist das Kreatin das complexest zusammengesetzte. Die Synthese desselben ist nicht allein in so weit von wissenschaftlicher Bedeutung, als sie die Probe abgibt für die Richtigkeit unserer Vorstellung von seiner chemischen Constitution — sie berechtigt uns auch zu weiteren Erwartungen von dieser synthetischen Richtung der organischen Chemie.

Kreatin und Kreatinin gehören zu der Classe höchst merkwürdiger Körper, die wir Alkaloïde nennen. Fast alle natürlich vorkommenden Glieder dieser Gruppe zeichnen sich durch eine eigenthümliche Wirkung auf den thierischen Organismus aus; sie bilden bezüglich ihres Verhaltens gegen den thierischen Organismus eine Reihe von allmählig sich abstufender und modificirender Wirksamkeit. Stellen wir an das eine Ende der Reihe die heftigsten Gifte wie Strychnin und Brucin, von denen schon minimale Dosen zur Vernichtung des thierischen Lebens hinreichen, so reihen sich an diese die als Gifte weniger intensiven als Arzneimittel geschätzten Alkaloïde des Opiums; daran schliessen sich die unentbehrlichen Heilmittel der Chinarinden, während gegen das andere Ende Theobromin und Theïn folgen, denen die beliebtesten Genussmittel ihre nervenanregende Wirkung verdanken. Mit den letztgenannten haben Kreatin und Kreatinin in Eigenschaften und Zusammensetzung die unverkennbarste Aehnlichkeit und es ist nicht unwahrscheinlich, dass die nervenstärkende Kraft einer guten Fleischbrühe zum Theil auf ihrem Gehalt an diesen Stoffen beruht. Die Synthese des Kreatin berechtigt uns zu der Hoffnung, dass es in nicht allzuferner Zeit gelingen möge, auch jene interessanten und werthvollen Produkte pflanzlicher Thätigkeit auf rein chemischem Wege aus ihren Elementen zusammen zu setzen.
