

A. Cloetta. — Ueber das Vorkommen von Inosit, Harnsäure, Taurin und Leucin im Lungengewebe.

In den Verhandlungen der zürcherischen Naturforschenden Gesellschaft Bd. III, Seite 402, habe ich einen organischen krystallinischen Körper beschrieben, den ich aus dem Lungensaft erhalten hatte. Die Quantität, über die ich damals verfügen konnte, war zu gering, als dass die Zusammensetzung hätte festgestellt werden können, auch war es mir nicht gelungen ihn vollkommen rein zu erhalten, denn es hat sich jetzt herausgestellt, dass derselbe keinen Stickstoff enthält, und dass die früher beobachtete Ammoniakentwicklung beim Glühen im Glasrohr von einer kleinen Quantität beigemengter Harnsäure, die sich in Weingeist gelöst hatte, herrührte. Die Zusammensetzung der reinen Verbindung stimmt mit der des Inosits überein.

Obwohl ich bei meiner neuen Untersuchung des Lungensaftes gegen 50 Pfund Ochsenlungen in Arbeit genommen und mich bemüht habe, die Lungensäure Verdeils*) daraus abzuscheiden, so ist mir dieses doch in keiner Weise geglückt; ich habe vielmehr die Ueberzeugung gewonnen, dass keine besondere Lungensäure existirt, und dass das, was Verdeil dafür hielt, nichts anders ist als Taurin. Ausser Inosit, Harnsäure und Taurin fand ich in der Lungenflüssigkeit noch Leucin; Tyrosin und Glycin konnte ich bis jetzt nicht darin nachweisen.

*) Compt. rend. XXXIII, 604. Erdm. Journ. LV, 186. Annalen der Chemie und Pharmacie, LXXXI, 334.

Die Untersuchung des Lungensaftes wurde in folgender Weise ausgeführt :

Frische, gehackte Ochsenlungen wurden bei kühler Temperatur mit destillirtem Wasser 12—18 Stunden lang in Berührung gelassen und häufig umgerührt. Die Flüssigkeit wurde dann abgepresst und zur Coagulation von Eiweiss und Blutfarbstoff unter Zusatz von einigen Tropfen Essigsäure erhitzt. Die durch ein feines Collatorium geseigte Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade auf $\frac{1}{30}$ ihres Volums abgedampft, mit Bleizuckerlösung gefällt und filtrirt. Der Niederschlag, der an kochendem Weingeist nichts abgab, wurde nicht weiter untersucht. In dem klaren gelbgefärbten Filtrat entstand auf Zusatz von basisch-essigsaurem Bleioxyd ein voluminöser Niederschlag, aus welchem Harnsäure und Inosit gewonnen wurden; die davon getrennte Flüssigkeit enthielt im Wesentlichen ausser einer nicht unbeträchtlichen Menge amorpher Materie noch Taurin und Leucin.

Der durch basisch-essigsaures Bleioxyd entstandene Niederschlag wurde einige Male gewaschen und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus der vom Schwefelblei abfiltrirten Flüssigkeit schieden sich im Verlauf von 24 Stunden viele kleine, weisse krystallinische Körner ab, die unter dem Mikroskop die Formen der Harnsäure zeigten und sich als solche durch ihr Verhalten gegen Säuren, Ammoniak, fixe Alkalien und durch die Murexidprobe unzweifelhaft zu erkennen gaben.

Die von der Harnsäure getrennte Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade so weit verdampft, bis eine Probe desselben, mit Alkohol versetzt, sich bleibend trübte. Darauf wurde die ganze Flüssigkeit mit dem gleichen Volum Alkohol vermischt und bis zum Verschwinden der Trübung erwärmt. Nach 1—2 Tagen setzte sich am

Boden und an der Wand des Gefässes eine krystallinische Masse ab, die durch mehrmaliges Umkrystallisiren rein erhalten werden konnte. Die aus heissgesättigter, wässriger Lösung angeschossenen Krystalle sind rhombische Prismen, deren stumpfer Winkel $138^{\circ} 52'$ misst. Sie bedürfen zur Lösung 6,5 Wasser bei 24° C.; in Aether und kaltem Weingeist sind sie unlöslich; sie lösen sich dagegen in kochendem verdünnten Weingeist, und scheiden sich beim Erkalten in perlmutterglänzenden Blättchen wieder ab. Die Krystalle haben einen rein süssen Geschmack, an der Luft werden sie bald durch Verwittern weiss und undurchsichtig; bei 100° entweicht das Krystallwasser vollständig. Beim vorsichtigen Erhitzen auf dem Platinblech schmelzen sie ohne sich zu färben, und beim raschen Erkalten erstarrt die Masse krystallinisch; stärker erhitzt verbrennen sie ohne einen Rückstand zurückzulassen. Concentrirte Schwefelsäure schwärzt die Krystalle beim Erwärmen, verdünnte Säuren und Alkalien sind selbst bei der Siedbitze ohne Einwirkung; mit einer Lösung von weinsaurem Kupferoxyd und Kali erhitzt, entsteht eine grüne Lösung, aus der sich nach einiger Zeit ein lockerer, grünlicher Niederschlag abscheidet, während die darüber stehende Flüssigkeit wieder blau wird; filtrirt man diese ab und kocht sie wieder auf, so bemerkt man denselben Farbenwechsel.

Die bei 100° getrocknete Substanz wurde mit granulirtem Kupferoxyd, zuletzt im Sauerstoffstrom verbrannt.

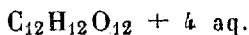
0,270 Grm. gaben 0,396 Grm. Kohlensäure und 0,163 Wasser.

Die Verbindung enthält demzufolge Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff zu gleichen Aequivalenten; nimmt man darin 12 Aeq. Kohlenstoff an, so gelangt

man zu der Formel $C_{12}H_{12}O_{12}$. Versuch und Rechnung stimmen sehr genau überein :

	berechnet:		
12 Aeq. Kohlenstoff	72	40,00	40,00
12 » Wasserstoff	12	6,67	6,71
12 » Sauerstoff	96	53,33	53,29
	180	100,00	100,00

0,4545 Grm. farbloser durchsichtiger Krystalle verloren ferner bei 100° 0,075 Grm. an Gewicht = 16,5 Prozent. Die Zusammensetzung der lufttrocknen Verbindung wird demnach durch die Formel



ausgedrückt; der berechnete Wassergehalt beträgt 16,7 Proz., der von dem gefundenen wenig abweicht.

Aus der Analyse und den allgemeinen Eigenschaften dieses Körpers geht klar hervor, dass er derselbe ist, den Scherer*) zuerst in den Muskeln aufgefunden und Inosit genannt hat; auch das Verhalten gegen Salpetersäure, Ammoniak und Chlorkalcium beim Erhitzen stimmte genau mit Scherers Angaben überein. Durch diese Reaktion und durch den Farbenwechsel, den man beim Kochen mit alkalischer Kupferlösung beobachtet, wird sich der Inosit immer leicht erkennen lassen. Bisher war aber eine sehr wichtige Eigenschaft des Inosits, nämlich seine Verbindbarkeit mit Bleioxyd, übersehen worden; die Auffindung und Abscheidung desselben aus thierischen Flüssigkeiten wird durch diess Verhalten auf sehr einfache und rasche Weise ermöglicht, und ich behalte mir vor, diese Methode bei einer Untersuchung der Organe, die kürzlich von Staedeler und Frerichs

*) Annalen der Chemie und Pharmacie 73, 322; 81, 375.

auf Leucin und Tyrosin untersucht worden sind, in Anwendung zu bringen, da es nicht unwahrscheinlich ist, dass der Inosit sich ebenso verbreitet findet, wie die genannten krystallinischen, stickstoffhaltigen Stoffe, und durch diese Nachweisung ein weiterer wichtiger Beitrag zur Lehre vom Stoffwechsel geliefert werden könnte.

Neutrales essigsäures Bleioxyd lässt die Inositolösung ungetrübt; auf Zusatz von Bleiessig entsteht dagegen eine durchsichtige Gallerte, die wenige Augenblicke darauf weiss wird und ganz das Ansehen von Kleister bekommt. Ich habe versucht die Zusammensetzung dieser Verbindung auszumitteln. Der Niederschlag wurde sogleich auf einem Filtrum gesammelt und in einem eigens konstruirten Apparate in einer Atmosphäre von Wasserstoffgas zuerst mit kohlenstofffreiem Wasser, dann mit verdünntem Weingeist vollständig ausgewaschen. Im luftleeren Raume über Schwefelsäure getrocknet, stellte die Verbindung eine gelbliche, leicht pulverisirbare Masse dar. Sie wurde mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt, das schwefelsaure Bleioxyd mit schwachem Weingeist anhaltend gewaschen, und aus dem Gewicht des bei 100° getrockneten Bleisulfates die Zusammensetzung der Inositverbindung berechnet. Die Analyse führte annähernd zu dem Verhältniss $C_{12}H_{12}O_{12} + 5 PbO$:

	Gefunden.	Berechnet.
Inosit	23,5	24,4
Bleioxyd	76,5	75,6
	100,0	100,0

Leider war nicht genug Material vorhanden, um eine Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung zu machen, was um so wünschenswerther gewesen wäre, da das gefundene Verhältniss ein ungewöhnliches ist. Ich halte

es für wahrscheinlich, dass bei der Fällung der Inositlösung mit basisch-essigsauerm Bleioxyd zunächst eine weniger basische Verbindung entsteht, und dass derselben während des Waschens, das wegen der Beschaffenheit des Niederschlags sehr lange fortgesetzt werden muss, ein Theil des Inosits entzogen wird.

Der durch basisch-essigsaueres Bleioxyd gefällte Lunsaft enthält, wie ich bereits angeführt habe, noch Taurin und Leucin. Um diese Körper daraus abzuschcheiden, wurde zunächst das überschüssig zugesetzte Blei durch Hineinleiten von Schwefelwasserstoff entfernt und das Filtrat auf dem Wasserbade zur Syrupkonsistenz verdampft. Der Rückstand war sehr reich an essigsaueren Alkalien; zur Entfernung derselben wurde deren Auflösung in schwachem kalten Weingeist mit verdünnter Schwefelsäure gefällt, ein kleiner Ueberschuss der letztern aus der von den schwefelsaueren Alkalien abfiltrirten Flüssigkeit durch vorsichtigen Zusatz von Barytwasser entfernt, und die klare Lösung soweit eingedampft, bis ein gleiches Volumen absoluten Alkohols eine bleibende Trübung darin hervorbrachte. Es wurde dann die ganze Flüssigkeit mit Alkohol in dem angegebenen Verhältniss vermischt und erwärmt, worauf die Trübung verschwand. Nach einigen Tagen hatten sich an der Wand des Gefässes concentrisch gruppirte Nadeln abgeschieden, die durch Umkrystallisiren gereinigt wurden. Beim langsamen Verdunsten der wässerigen Lösung krystallisirt dieser Körper in ziemlich grossen glasglänzenden Prismen; beim Vermischen der kalt gesättigten Lösung mit Weingeist schied er sich in zarten, einigen Millimetres langen Nadeln aus. Die Krystalle waren luftbeständig, geruch- und geschmacklos; sie lösten sich ziemlich leicht im Wasser, wenig in heissem Weingeist, nicht in absolutem Weingeist und

Aether. Die wässrige Lösung zeigte keine merkliche Reaktion; auf befeuchtem Lakmuspapier erzeugten dagegen die zerriebenen Krystalle eine vorübergehende Röthung. Auf Platinblech verbrannten sie vollständig; bei 100° veränderten sie ihr Gewicht nicht; im Glasrohr erhitzt, dekrepitirten sie etwas, schmolzen dann unter Schäumung und Schwärzung und Entwicklung von Schwefelwasserstoff, zugleich nach verbrennendem Haar riechend; dabei bildete sich ein schwefelgelbes Sublimat und darüber farblose ölförmige Tropfen. Durch Kochen der Krystalle mit concentrirter Kalilauge, der ein Tropfen essigsaures Bleioxyd zugesetzt war, liess sich der Schwefelgehalt nicht nachweisen. Concentrirte Schwefelsäure löste die Krystalle mit Leichtigkeit, die farblose Lösung konnte bis nahe zum Siedpunkte der Säure erhitzt werden, ehe eine schwache Bräunung eintrat. Mehrere Versuche, die ich zur Darstellung einer Silberverbindung anstellte, führten zu einem negativen Resultate.

Die Form der Krystalle und alle Eigenschaften derselben stimmen vollkommen überein mit denen des Taurins; denn auch das aus Ochsen-galle dargestellte Taurin röthet, wie ich gefunden habe, vorübergehend das angefeuchtete Lakmuspapier. Um aber jeden Zweifel über die Identität der von mir aus der Lungenflüssigkeit erhaltenen Krystalle mit Taurin zu beseitigen, habe ich es für nöthig gehalten, den Stickstoff- und Schwefelgehalt derselben zu bestimmen. Folgendes sind die von mir erhaltenen analytischen Resultate:

0,202 Grm. über Schwefelsäure getrockneter Krystalle wurden mit einer Mischung von reinem Aetzkalk und Salpeter in einem Glasrohr verbrannt, der Inhalt in Wasser und Salzsäure gelöst und die Schwefelsäure

mit Chlorbaryum gefällt. Der gesammelte schwefelsaure Baryt wog 0,388 Grm.

0,213 Grm. derselben Krystalle gaben bei der Verbrennung mit Natronkalk 0,379 Grm. Ammoniumplatinchlorid.

Die Verhältnisse führen zu der Formel des Taurins, $C_4H_7NS_2O_6$ wie die folgende Zusammenstellung zeigt:

				Gefunden.
4 Aeq.	Kohlenstoff	24	19,2	—
7 »	Wasserstoff	7	5,6	—
1 »	Stickstoff	14	11,2	11,2
2 »	Schwefel	32	25,6	26,4
6 »	Sauerstoff	48	38,4	—
		125	100,00	—

Nach dem Mitgetheilten wird es keiner weitern Erörterung mehr bedürfen, dass der schwefel- und stickstoffhaltende Körper, den Verdeil (l. c.) im Lungenparenchym aufgefunden und für eine eigene Säure gehalten hat, nichts anderes ist als Taurin. Ohne Zweifel hat Herr Verdeil das Verhalten desselben gegen feuchtes Lakmuspapier beobachtet, und daher auf eine wirkliche Säure geschlossen; dass es ihm gelungen sei, krystallisirbare Salze damit darzustellen, muss ich um so mehr bezweifeln, da weder in der vor 3 Jahren erschienenen Mittheilung des Herrn Verdeil noch später irgend etwas Näheres darüber angegeben ist; es scheinen somit Vermuthungen für Thatsachen gesetzt worden zu sein, was hier um so weniger zu entschuldigen sein dürfte, da Herr Verdeil seiner hypothetischen Lungensäure, wegen ihrer grossen Neigung sich mit Basen zu vereinigen und die Kohlensäure aus kohlensauren Salzen auszutreiben, eine besondere wichtige Stelle bei der Respiration zuschreibt.

Das Glycin steht jedenfalls in naher Beziehung zum Taurin; ich vermuthete daher, dass es das Letztere im Lungensaft begleiten möchte und suchte dieses auf folgende Weise zu ermitteln. Die weingeistige Lösung, aus der sich das Taurin abgeschieden hatte, wurde im Wasserbade verdampft, der Rückstand mit Bleioxydhydrat gekocht, und das Filtrat mit Schwefelwasserstoff vom aufgenommenen Blei befreit und zur Syrupkonsistenz verdampft. Der Syrup hatte aber keinen süßen Geschmack, und ich konnte mit Hülfe des Mikroskops selbst nach längerer Zeit keine Krystalle, die dem Glycin ähnlich waren, darin entdecken. Dagegen zeigten sich zahlreiche concentrisch schattirte Kugeln, wie sie Frerichs und Staedeler als charakteristisch für das Leucin beschrieben haben. Buschel- oder garbenförmige Tyrosinkrystalle waren nicht vorhanden.

Um das Leucin zu isoliren, wurde der Syrup möglichst weit abgedampft und mit absolutem Alkohol ausgekocht. Die klare Lösung wurde verdampft und der Rückstand, nachdem das Leucin angeschossen war, wiederholt zwischen befeuchtem Filtrirpapier gepresst um beigemengte amorphe Materie zu entfernen. Das zurückbleibende schwach gelbliche Leucin wurde durch Umkrystallisiren leicht rein erhalten, und gab sich dann durch das wollige Sublimat, das beim Erhitzen im offenen Glasrohr entstand, unzweifelhaft als solches zu erkennen. Zu einer Analyse reichte das gewonnene Leucin nicht hin; sie erschien mir auch im vorliegenden Falle als ganz überflüssig.

Da sich der Lungensaft rascher wie irgend eine andere thierische Flüssigkeit zu zersetzen scheint, und von dem Beginn meiner Arbeit bis zur Krystallisation des Leucins eine geraume Zeit verstrichen war, ausserdem

auch von Frerichs und Staedeler in dem Lungensaft einer apoplektischen Frau kein Leucin nachgewiesen werden konnte, so war es möglich, dass das von mir in der Ochsenlunge gefundene, durch einen Zersetzungsprozess entstanden war. Auf den Wunsch des Herrn Professor Städeler habe ich daher noch einmal einige Ochsenlungen in Untersuchung genommen, und die Arbeit möglichst beschleunigt, wobei ich zugleich auf alle übrigen, bereits erwähnten krystallinischen Körper Rücksicht nahm. Auch jetzt wurden Harnsäure, Inosit, Taurin und Leucin nachgewiesen, und ich halte daher die Präexistenz dieser Körper im Lungenparenchym für ganz unzweifelhaft. Dass das Leucin in der Lunge einer apoplektischen Frau nicht aufgefunden wurde, könnte seinen Grund darin haben, dass es bei gewissen Krankheiten nicht darin vorkommt; wahrscheinlicher möchte es aber sein, dass der Saft aus einer menschlichen Lunge nicht zur sichern Nachweisung desselben ausreicht, denn wie es aus dem Mitgetheilten hervorgeht, findet es sich auch im Lungensaft des Ochsen keineswegs in erheblicher Menge. Weitere Vermuthungen hierüber auszusprechen, möchte gegenwärtig aber um so weniger am rechten Ort sein, da bereits im Zürcher Laboratorium vergleichende Versuche mit gesunden und kranken Lungen angestellt werden, und es vorauszusehen ist, dass jede Unsicherheit über diesen Gegenstand alsbald gehoben sein wird.
