

MITTHEILUNGEN

DER

NATURFORSCHENDEN GESELLSCHAFT

IN ZÜRICH.

N^o 107.

1855.

Fr. Th. Frerichs und G. Städeler. — Ueber das Vorkommen von Leucin und Tyrosin in der menschlichen Leber.

(Schluss.)

In der wässerigen Lösung des Salzes entstand durch verdünnte Schwefelsäure eine Fällung; concentrirte Schwefelsäure löste es ohne Schwärzung und ohne Entwicklung von Schwefelwasserstoff.

0,1243 Grm. des lufttrockenen Salzes verloren bei 100° 0,0195 Grm. an Gewicht, und hinterliessen beim Verbrennen 0,0708 Grm. schwefelsauren Baryt.

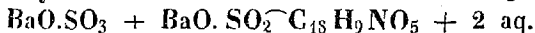
Durch Einwirkung von Salpetersäure auf Tyrosin erhält man bekanntlich eine Verbindung, salpetersaures Nitrotyrosin, dessen Zusammensetzung (wenn man die Gruppierung der Elemente unberücksichtigt lässt) mit der Formel: $2 \text{NO}_5 + \text{C}_{18} \text{H}_{11} \text{N O}_6$ übereinstimmt.

Durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Tyrosin scheint eine ganz ähnliche Verbindung zu entstehen; denn die obige Baryt- und Schwefelsäurebestimmung stimmt sehr gut mit der Formel: $2(\text{Ba O. SO}_3) + \text{C}_{18} \text{H}_{11} \text{N O}_6$ überein. Sie fordert 56,24 Proc. schwefelsauren Baryt; wir fanden 56,96 Proc.

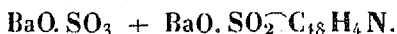
Eine so einfache Paarung, wie sie die Formel andeutet, ist indess sehr unwahrscheinlich, auch steht damit der gefundene Wasserverlust beim Trocknen nicht im Einklang. Verlor die Verbindung bei 100° sämtlichen Sauerstoff des Tyrosins in der Form von Wasser, so würde der Verlust doch nur 13,05 Proc. betragen, während der Versuch fast 3 Proc. mehr gab.

Der Vorgang, welcher bei der Einwirkung der Schwefelsäure auf Tyrosin stattfindet, scheint uns durch folgende Gleichung ausdrückbar zu sein:

$C_{18}H_{11}NO_6 + 2SO_3 = HO.SO_3 + HO.SO_2 \cdot C_{18}H_9NO_5$;
 unser Barytsalz hatte dann die Zusammensetzung:



und es verlor bei 100° 7 Aeq. Wasser. Die Formel für das getrocknete Salz wäre mithin:



Ob dieses auf Zusatz von Wasser wieder in tyrosinschwefelsauren Baryt übergeht, konnten wir wegen Mangel an Material nicht entscheiden.

Die von uns aufgestellte Formel:



verlangt dieselben Elemente in derselben Proportion, wie die Formel $2(BaO.SO_3) + C_{18}H_{11}NO_6$, und wie die folgende Zusammenstellung zeigt, stimmen die Resultate unserer Analyse mit der Rechnung so genau überein, als man bei Anwendung einer so geringen Menge der zu analysirenden Substanz irgend erwarten kann.

Gefunden: 56,96 BaO.SO₃ 15,69 HO.

Berechnet: 56,24 » 15,25 »

Dass man die Tyrosinschwefelsäure auch als eine gepaarte Dithionsäure: $HO.S_2O_5 + HO.C_{18}H_9NO_5$, und das Barytsalz = $BaO.S_2O_5 + BaO.C_{18}H_9NO_5 + 2 aq.$ betrachten kann, braucht kaum bemerkt zu werden; wie

die Formel zeigt, würde dann aber auch der Paarling das Vermögen, sich mit Basen zu verbinden, nicht verloren haben.

b) Amorphes Barytsalz.

Dieses zweite Barytsalz, welches wir durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Tyrosin erhielten, ist leicht löslich in Wasser, und dadurch ausgezeichnet, dass die warme concentrirte Lösung desselben während des Erkalstens gallertförmig erstarrt. Es wird ebenfalls durch Eisenchlorid violett gefärbt. Es löst sich leicht in Salzsäure und in Essigsäure, und beim Verdampfen der letztern Lösung, und Ausziehen des essigsäuren Baryts mit einer Mischung von Wasser und Weingeist, wird die (wahrscheinlich) in Freiheit gesetzte Säure in kleinen quadratischen Tafeln und Prismen erhalten. — Das bei etwa 90° getrocknete Salz stellt eine weisse kreideähnliche Masse dar, die vom Wasser nicht mehr leicht oder nicht vollständig aufgenommen wird. Beim Erhitzen verliert es Wasser ohne zu schmelzen, schwärzt sich, und entwickelt Ammoniak und Schwefelwasserstoff, während gleichzeitig ein gelber Anflug von Schwefel entsteht. Aus der wässerigen Lösung fällt verdünnte Schwefelsäure schwefelsauren Baryt. Beim Uebergiessen mit concentrirter Schwefelsäure löst es sich unter Entwicklung von Schwefelwasserstoff mit schmutzig gelber Farbe.

0,2415 Grm. des bei etwa 90° getrockneten Salzes verloren bei 100° 0,0097 Grm. (= 4,02 Proc.) Wasser, und hinterliessen beim Verbrennen 0,145 Grm. (= 60,04 Proc.) schwefelsauren Baryt.

0,1815 Grm. desselben Salzes wurden mit einer Mischung von Kali und Salpeter geschmolzen. In der mit Salzsäure übersättigten Lösung des Rückstandes entstand

auf Zusatz von Chlorbarium ein Niederschlag. Die Gesamtmenge des erhaltenen schwefelsauren Baryts betrug 0,1462 Grm. = 80,05 Proc.

60,04 schwefels. Baryt enthalten 8,24 Schwefel
 80,50 » » » 11,08 Schwefel,

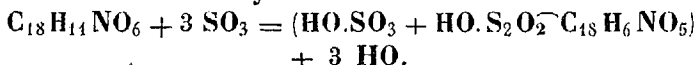
und

$$8,24 : 11,08 = 1 : 1,345,$$

wofür unbedenklich 1 : 1,5 gesetzt werden kann, da bei der letzteren Bestimmung ein Verlust von schwefelsauren Baryt nicht wohl zu vermeiden war.

Demnach würde das Barytsalz auf 1 Aeq. Baryt $1\frac{1}{2}$ Aeq. Schwefel, oder richtiger auf 2 Aeq. Baryt 3 Aeq. Schwefel enthalten.

Die Säure in diesem amorphen Barytsalz scheint demgemäss aus der vorhergehenden Säure zu entstehen; man kann sich die Bildung derselben indess auch vergegenwärtigen, wenn man eine directe Einwirkung der Schwefelsäure auf Tyrosin annimmt:



Das Barytsalz dieser Säure würde die Zusammensetzung: $\text{BaO}.\text{SO}_3 + \text{BaO}.\text{S}_2\text{O}_2\text{C}_{18}\text{H}_6\text{NO}_5$ haben; wie aber die Analyse zeigt, enthielt das bei 90° getrocknete Salz 3 Aeq. Wasserstoff und Sauerstoff weniger, und somit möchte es kaum einem Zweifel unterliegen, dass das lufttrockne Salz bei der angegebenen Temperatur Wasser verliert, und dass die Zusammensetzung des bei 90° getrockneten Salzes durch die Formel:

$\text{BaO}.\text{SO}_3 + \text{BaO}.\text{S}_2\text{O}_2\text{C}_{18}\text{H}_3\text{NO}_2$ ausgedrückt werden muss.

Bei 100° verliert es noch 2 Aeq. Wasser; es entsteht mithin die Verbindung: $\text{BaO}.\text{SO}_3 + \text{BaO}.\text{S}_2\text{O}_2\text{C}_{18}\text{HN}$.

Rechnung und Versuch weichen nicht weit von einander ab:

Gefunden:	60,04	BaO. SO ₃	4,02	HO.
Berechnet:	60,96	»	4,71	»

Nimmt man in dem krystallinischen Barytsalz eine gepaarte Dithionsäure an, so würde man die Säure im amorphen Salz als eine gepaarte Trithionsäure zu betrachten haben, (das bei 90° getrocknete Salz = BaO. S₃O₅ + BaO · C₁₈H₃NO₂). In diesem Falle würde die erstere den Namen Tyrosindithionsäure, die letztere den Namen Tyrosintrithionsäure erhalten müssen; und obwohl dieselben zur Unterscheidung der Verbindungen sehr passend sein würden, so glaubten wir sie doch nicht eher in Anwendung bringen zu dürfen, als es uns möglich geworden ist, auch den Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt der Verbindungen durch die Elementaranalyse festzustellen.

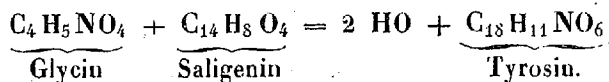
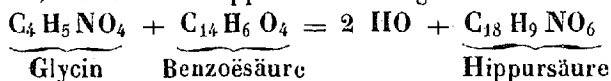
Bei aufmerksamer Durchsicht des Mitgetheilten kann es dem Leser nicht entgangen sein, dass das Verhalten des Tyrosins mehrfach an das der Körper aus der Salicylgruppe erinnert, und wir sind in der That der Ansicht, dass ihm ein Platz in derselben angewiesen werden muss.

Einer von uns sprach diese Ansicht schon länger als vor einem Jahre in einer, der Königl. Gesellsch. d. Wissensch. zu Göttingen überreichten Abhandlung aus, der wir folgende Stelle entnehmen:

„Wird Tyrosin mit Salzsäure und chloresurem Kali vermischt, so wird die Lösung zuerst schön roth, dann unter Gasentwicklung gelb, und es setzt sich aus der trüb gewordenen Flüssigkeit ein in Wasser unlöslicher gelber Körper ab, dessen Geruch Aehnlichkeit mit Chlor-

chinon hat. Das Destillat zeigte nur undeutlich die Reaction des gechlorten Acetons, was aber daher rühren mag, dass nur eine kleine Menge von Tyrosin zu diesem Versuch angewandt werden konnte. Das Tyrosin hat in seinem Verhalten gegen Salzsäure und chlorsaures Kali Aehnlichkeit mit den Körpern aus der Salicylgruppe; diese werden sämmtlich bei der angegebenen Behandlung zuerst roth, und scheiden dann unlösliche gelbe, dem gechlorten Chinon ähnlich riechende Verbindungen aus. Ich glaube deshalb, dass ein dahin gehöriger Paarling auch im Tyrosin vorhanden ist, der ebenfalls zu der ausgezeichneten Reaction desselben, die kürzlich Piria zu seiner Nachweisung vorgeschlagen hat, Veranlassung giebt.“

Nehmen wir nun im Tyrosin einen, der Salicylgruppe angehörenden Körper an, so kann derselbe kaum ein anderer sein, als Saligenin, das wir bereits als Paarling im Salicin kennen; das Tyrosin würde dann, ebenso wie die Hippursäure, als eine gepaarte Glycinverbindung betrachtet werden müssen. Beide Körper unterscheiden sich in der Zusammensetzung nur durch 2 Aeq. Wasserstoff, welche die Hippursäure weniger enthält:



Wir haben es nicht unterlassen weitere Versuche anzustellen, um das Tyrosin in der Weise zu zerlegen, dass seine chemische Constitution mit mehr Klarheit zu Tage trete; da wir indess nur noch wenige Decigramme für diese Versuche übrig hatten, und unsere Zeit zu beschränkt war, um uns eine grössere Menge davon zu verschaffen, so sind wir leider zu keinen ganz schlagenden

den Resultaten gelangt. — Wir bemerken nur, dass bei der Behandlung mit Silberoxyd oder chromsaurem Kali und Schwefelsäure keine salicylige Säure entsteht; dass es sich in Berührung mit Emulsin bei Körperwärme nicht verändert, dass es aber beim gelinden Erhitzen mit feuchtem Kali und etwas Braunstein den Geruch des Anilins entwickelt, der zugleich an den des Chinolins erinnert.

Als wir versuchten, das Tyrosin durch Erhitzen einer innigen Mischung gleicher Aequivalente Glycin und Saligenin darzustellen, erhielten wir ein negatives Resultat. Bei 140° entwichen zwar 2 Aeq. Wasser, und der geschmolzene Rückstand hatte die Zusammensetzung des Tyrosins; bei näherer Prüfung erwies er sich aber als ein Gemenge von Saliretin und unverändertem Glycin.

Nur ein Resultat dieser Versuche, das Auftreten von Anilin beim Schmelzen des Tyrosins mit Kali und Braunstein, dient also der oben von uns ausgesprochenen Ansicht über die Constitution desselben, als weitere Stütze. Betrachtet man daneben aber das Verhalten des Tyrosins beim Erhitzen, seine Zersetzung durch Salzsäure und chloresaures Kali, sein Verhalten gegen Schwefelsäure und die Reaction der tyrosinschwefelsauren Salze, so wird man wenigstens einräumen, dass unsere Ansicht einer weiteren sorgfältigen Prüfung werth ist.

Es liegen einige Untersuchungen vor, die keinen Zweifel darüber lassen, dass in dem Harn von Menschen und Thieren Körper, die der Salicylgruppe angehören, vorkommen. Einem von uns gelang es, aus dem abgedampften Harn von Herbivoren Carbolsäure mit allen ihren charakteristischen Eigenschaften abzuscheiden ¹⁾,

¹⁾ Annal. d. Chem. u. Pharm. LXXVII. 17.

und kürzlich erhielt v. Sicherer¹⁾ aus Menschenharn auf Zusatz von Mineralsäuren einen tief blauen Körper, der bei 280° mit purpurfarbenem Dampf in prismatischen Krystallen sublimirte, die sich in jeder Hinsicht wie sublimirter Indigo verhielten. Ebenfalls scheint die von Scharling²⁾ aus Menschenharn dargestellte chlorhaltige Säure von der Zusammensetzung $C_{14}H_5ClO_4$, die Scharling Chloromichmysäure nennt, mit der gechlorten salicyligen Säure übereinzustimmen; beide Säuren krystallisiren in farblosen Schuppen oder Tafeln, und geben bei der Sättigung mit Ammoniak gelbe Salzlösungen.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass diese Körper oder ihre Stammverbindungen ihr Entstehen der Zersetzung des Tyrosins verdanken, dass diese Zersetzung in der Leber stattfindet, und dass der dabei in Freiheit gesetzte stickstoffhaltige Paarling des Tyrosins, das Glycin, zur Bereitung von Glycocholsäure benutzt wird. Auch das Leucin ist vielleicht nicht ohne Wichtigkeit für die Gallenbereitung. Durch Einwirkung oxydirender Substanzen zerlegt es sich unter Bildung von Valeriansäure und Buttersäure, und dieselben Säuren findet man unter den Oxydationsprodukten der Gallenbestandtheile wieder. Es möchte hierauf indess kein grosses Gewicht zu legen sein, da die genannten flüchtigen Säuren auch durch Oxydation der Fette und anderer Substanzen gebildet werden können. Für sehr wahrscheinlich aber halten wir es, dass das Leucin schon früh im Organismus entsteht, und seine Zersetzung in der Leber stattfindet; denn wir haben bisher bei wiederholten Versuchen in

¹⁾ Annal. d. Chem. u. Pharm. XC. 120.

²⁾ Ebendas. XLI. 49 und XLII. 268.

frischen gesunden Lebern kein Leucin oder Tyrosin entdecken können, während wir diese Stoffe bei gestörter Funktion der Leber, wie schon die beiden angeführten Beispiele zeigen, in bedeutender Menge vorfanden. Die Annahme, dass Leucin und Tyrosin in diesen Fällen erst nach dem Tode oder kurz vor dem Tode aus Protein-substanzen durch einen Fäulungsprocess entstanden seien, ist jedenfalls unstatthaft; denn man erhält bei der Fäulniss und künstlichen Zersetzung dieser Stoffe neben viel Leucin immer nur sehr wenig Tyrosin; wir aber konnten aus einer Leber so viel Tyrosin abscheiden, dass es zu allen mitgetheilten Versuchen ausreichte.

Wir haben Leucin und Tyrosin aber auch in solchen Lebern gefunden, bei denen von Fäulungsprocessen nicht im Geringsten die Rede sein konnte. So z. B. waren beide Körper in nicht unbedeutender Menge bei Variola Blattern vorhanden, und es gelang uns leicht, aus Typhuslebern das Tyrosin in völliger Reinheit abzuscheiden, während wir uns im letzteren Falle zur Nachweisung des Leucins nur des Mikroskops bedienen konnten. Höchst merkwürdig ist es, dass in diesem Falle Leucin im Harn, und wie es scheint in Begleitung von Valeriansäure vorkommt ¹⁾.

¹⁾ Wir bemerken hierbei, dass unser junger Freund, Herr W. Valentiner von Neustadt in Holstein, während seines Aufenthaltes in Göttingen, Leucin auch im Harn eines epileptischen Individuums, welches in Folge eines Sturzes eine ausgedehnte Schädelfractur mit hohem Grade von Gehirnerschütterung, nebst einer Fractur in der Gegend des 12. Rückenwirbels, $\frac{1}{2}$ Zoll über der cauda equina, mit Lähmung der Beckenorgane und der untern Extremitäten erlitten hatte, aufgefunden hat. Der Urin war schwach alkalisch, und enthielt während der ersten Tage etwas Eiweiss; daneben zeigten sich Eiterkörperchen, deren Menge fast bis zum Tode des Patienten ununterbrochen zunahm.

Da wir in Typhuslebern wiederholt Tyrosin und Leucin gefunden haben, und bei Typhus sowohl, wie bei Cholämie constant Intoxication der Nerventhätigkeit beobachtet wird, so war es für uns von grossem Interesse zu erfahren, ob das Vorhandensein dieser Körper im Blute in directer Beziehung zu diesen Erscheinungen stehe. Wir haben desshalb beide Körper, und auch valeriansaures Ammoniak Thieren in's Blut injicirt, haben in Folge dessen aber durchaus keine giftigen Wirkungen beobachten können. Leucin konnten wir in diesen Fällen leicht wieder im Blute auffinden, dagegen gelang uns die Nachweisung von Tyrosin nicht; es hatte vielleicht schon eine Zersetzung in der Leber erfahren.

Fr. Th. Frerichs und G. Städeler. — Ueber das Vorkommen von Allantoin im Harn bei gestörter Respiration.

Zur Prüfung der Angabe von Alvaro Reynoso ¹⁾, dass bei jeder dauernden Respirationsstörung Zucker im Harn auftrete, stellten wir eine Reihe von Versuchen an, deren Resultate mit dem, von Reynoso erhaltenen nicht übereinstimmen; die aber so äusserst merkwürdig sind, dass wir nicht länger anstehen, sie der Oeffentlichkeit zu übergeben, obwohl wir unsere Versuchsreihe noch nicht als geschlossen betrachten, und die Absicht haben, uns noch fernerhin damit zu beschäftigen.

Zucker fanden wir selbst bei den heftigsten Respi-

¹⁾ Compl. rend. XXXIII. 606.