

Zur Kenntniss der aromatischen Substanzen des Thierkörpers.

Von

E. Baumann.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts in Berlin.)
(Der Redaktion zugegangen am 10. Februar 1883).

Die Entstehung des Phenols und derjenigen Abkömmlinge vom Phenol, welche bis jetzt unter den Zersetzungsprodukten des Eiweisses oder als Bestandtheile des Thierkörpers aufgefunden worden sind, p-Kresol, p-Oxyphenylessigsäure und Hydroparacumarsäure, lässt sich wie frühere Untersuchungen von Brieger¹⁾, Weyl²⁾ und mir³⁾ gelehrt haben, in sehr einfacher Weise vom Tyrosin, das unter bestimmten Bedingungen mehr oder weniger vollständig in die genannten Körper übergeführt werden kann, ableiten.

Die Bildungsweise des bei der Fäulniss vom Eiweiss auftretenden Indols ist dagegen noch wenig aufgeklärt. Zwar haben E. und H. Salkowski⁴⁾ bezüglich der Entstehung des dem Indol homologen Skatols gefunden, dass dasselbe aus einer Skatolcarbonsäure durch weitere Einwirkung der Fäulniss abgespalten wird; über die Entstehung des Indols ist dagegen bisher nur ermittelt, dass es nicht als ein directes Spaltungsprodukt des Eiweisses bei der Fäulniss auftritt⁵⁾.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. II, S. 257; Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 10, S. 1027.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. III, S. 319

³⁾ Diese Zeitschrift, Bd. I, S. 68; Bd. IV, S. 316; Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 10, S. 685; Bd. 12, S. 1450; Bd. 13, S. 279.

⁴⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 13, S. 191.

⁵⁾ E. Baumann, ebendasselbst, Bd. 13, S. 281.

Denn Eiweisslösungen, welche mit Pankreas ca. $\frac{1}{2}$ Tag lang digerirt wurden, gaben an alkoholhaltigen Aether eine Substanz ab, welche ihrerseits bei der Fäulniss als weiteres Zersetzungsprodukt Indol liefert. Diese Indol bildende Substanz selbst ist aber bis jetzt nicht weiter bekannt.

Bei der Spaltung der Eiweisskörper durch längeres Kochen mit verdünnter Schwefelsäure erfährt dieselbe eine weitere Zersetzung oder Umwandlung; denn die so gewonnenen peptonfreien Lösungen geben nach der Neutralisation und passender Verdünnung bei der Fäulniss kein Indol mehr; das letztere wird auch nicht gebildet, wenn die zur Trockne verdampfte Lösung der zersetzten Eiweisskörper mit Aetzkali destillirt wird.

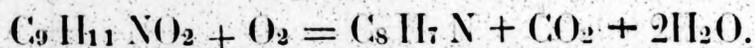
Da das Tyrosin bis vor Kurzem das einzige aromatische Zersetzungsprodukt der Eiweissstoffe war, welches bei der Spaltung derselben durch Säuren, Alkalien, oder lösliche Fermente stets erhalten wurde, ist die Vermuthung ausgesprochen worden, dass das Tyrosin, eventuell ein noch nicht bekanntes Tyrosin der Orthoreihe, die Muttersubstanz des Indols sei. Die Annahme, dass das gewöhnliche (para) Tyrosin die Muttersubstanz des Indols sei, ist von vornherein unwahrscheinlich und wird durch alle in dieser Richtung mit dem Tyrosin angestellten Versuche widerlegt¹⁾. Ein Tyrosin der Orthoreihe ist als Spaltungsprodukt des Eiweisses bis jetzt nicht aufgefunden worden.

Dagegen haben Schulze und Barbieri²⁾ vor Kurzem die Entdeckung gemacht, dass bei der Keimung gewisser Pflanzen eine bis dahin nicht bekannte Amidosäure der aromatischen Reihe, die Phenylamidopropionsäure, auftritt. Schulze und Barbieri betrachten diese Amidosäure wohl mit Recht als ein normales Spaltungsprodukt der Eiweisskörper, das aus den gekeimten Pflanzen in reinem Zustande gewonnen werden konnte, weil durch den Keimungsprozess andere Spaltungsprodukte des Eiweisses, welche der Isolirung der Phenylamidopropionsäure unter anderen Umständen im

¹⁾ E. Baumann. Diese Zeitschrift, Bd. IV, S. 321.

²⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 14, S. 1785.

Wege stehen, beseitigt werden. Es lag nun die Vermuthung nahe, dass diese zweite aromatische Amidosäure es sein möchte, welche bei der Fäulniss des Eiweisses eine weitere Umwandlung zu Indol erfährt, und ich habe eine dahingehende Ansicht an einer anderen Stelle geäussert¹⁾. Der Vorgang würde durch folgende Gleichung ausgedrückt:



Bei einer Begegnung im vergangenen Herbst stellte Herr Prof. E. Schulze mir mit grösster Bereitwilligkeit eine kleine Quantität der von ihm und Barbieri entdeckten Amidosäure zur Verfügung, um damit die Frage ob aus derselben bei der Fäulniss Indol gebildet werde, zu entscheiden.

Die Substanz war damals umso werthvoller, als sie von der von Erlenmeyer²⁾ gewonnenen Phenylamidopropionsäure verschieden zu sein schien; ich bin daher Herrn Prof. Schulze für Ueberlassung derselben zu besonderem Danke verpflichtet.

Als ca. $\frac{1}{2}$ gr. der Phenylamidopropionsäure mit 200 gr. Wasser und etwas Cloakenschlamm in einem bis an den Hals gefüllten und gut verkorkten Kolben in den Brütöfen gestellt wurde, zeigte es sich, dass diese Amidosäure nur schwierig von den Fäulnissfermenten angegriffen wird. Nach zwei Tagen war dieselbe noch zum grössten Theile unverändert, während eine etwa gleiche Menge von Tyrosin unter diesen Umständen schon völlig zersetzt war. Nach fünf

¹⁾ Pflüger's Archiv, Bd. 29, S. 400 - 401. E. Baumann. Ueber den von O. Löw und Th. Bokorny erbrachten Nachweis von der chemischen Ursache des Lebens.

Die soeben erschienenen Gegenbemerkungen O. Löw's sind wesentlich Wiederholungen seiner früheren Behauptungen und gehen sachlich auf die von mir genau bezeichneten Kernpunkte meiner Kritik überhaupt nicht ein. Ich kann daher Löw nur beipflichten, wenn er meint, seine Gegenbemerkungen seien eigentlich überflüssig; jedenfalls sind sie gegenstandslos. Die harmlose Behauptung Löw's, der Kernpunkt meines Angriffs gegen ihn bestehe in der Bemerkung, dass Morphin, Alloxan und Hydroxylamin auch reducirende Eigenschaften besitzen, kann allenfalls nur von Jemand geglaubt werden, welcher meine oben citirte Schrift überhaupt nicht zu Gesichte bekommen hat.

²⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 15, S. 1006.

Tagen wurde der Versuch abgebrochen. Während der Dauer desselben wurden täglich kleine Mengen der Flüssigkeit auf Indol geprüft, aber stets mit entschieden negativem Erfolge. Nach der Beendigung der Versuche enthielt die Flüssigkeit nur noch kleine Mengen der unveränderten Amidosäure, welche durch Darstellung der von Schulze und Barbieri (l. c.) beschriebenen Kupferverbindung nachgewiesen werden konnte. Indessen die grössere Menge der Amidosäure war verschwunden. Die mit Schwefelsäure versetzte Lösung gab beim Ausschütteln mit Aether an den letzteren eine in Wasser schwer lösliche Säure ab, die nach einmaligem Umkrystallisiren rein erhalten wurde, sie krystallisirte in glänzenden Blättchen und flachen Nadeln, die beim Erhitzen ohne Zersetzung sich verflüchtigen, bei $75,5^{\circ}$ schmelzen und auch in allen übrigen Reactionen sich als identisch mit der Phenyl-essigsäure erwiesen. Hydrozimmtsäure war derselben nicht beigemischt.

Bei einem weiteren Versuche wurde eine kleine Quantität Phenylamidopropionsäure mit Natronkalk erhitzt, allein auch hierbei traten keine Spuren von Indol auf, sondern nur Ammoniak und aromatische Basen, welche sich durch einen angenehmen Geruch bemerkbar machten.

Die mitgetheilten Versuche sprechen somit direct gegen die Annahme, dass das bei der Fäulniss vom Eiweiss auftretende Indol ein weiteres Umwandlungsprodukt der Phenylamidopropionsäure sei. Dagegen ist diese Amidosäure, ohne Zweifel die Muttersubstanz der Phenyl-essigsäure, welche von E. und H. Salkowski¹⁾ unter den Produkten der Fäulniss vom Eiweiss aufgefunden worden ist. Die Entstehung der Phenyl-essigsäure aus der Phenylamidopropionsäure ist vollkommen analog der Bildung der p-Oxyphenyl-essigsäure aus dem Tyrosin. Dieselbe war indessen keineswegs vor auszusehen, denn nur wenige Amidosäuren werden bei der Fäulniss in ähnlicher Weise zersetzt wie das Tyrosin. Schon die der Phenylamidopropionsäure homologe Phenyl-amidoessigsäure, welche von Tiemann und Friedländer

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. II, S. 424.

vor Kurzem dargestellt und eingehend beschrieben wurde, zeigt bei der Fäulniss ein abweichendes Verhalten, indem sie wie Tiemann und Friedländer¹⁾ beobachteten, dabei in Mandelsäure übergeht. Um zu ermitteln, ob bei dieser Zersetzung neben der Mandelsäure nicht zugleich Phenylessigsäure entsteht, brachte ich Quantitäten von mehreren Gramm reiner Phenylamidoessigsäure mit Pankreas und mit Cloakenschlamm tage- und wochenlang in Berührung. Allein bei Weitem der grösste Theil der Amidosäure war auch nach Wochen noch unverändert. In keinem Fall war Phenylessigsäure in nachweisbarer Menge gebildet worden, dagegen konnten, wie Tiemann und Friedländer gefunden haben, kleine Mengen von Mandelsäure aus den gefaulten Lösungen gewonnen werden. Dieselbe wurde durch ihre Löslichkeit in Aether, Alkohol und Wasser, und die Abspaltung von Bittermandöl beim Erhitzen erkannt, sie krystallisirte aus Wasser in grossen Tafeln. Der Schmelzpunkt wurde etwas niedriger (bei 112°) als der der reinen Säure (115°) gefunden. Indessen die Menge der so gebildeten Mandelsäure war im Verhältniss zur angewandten Menge der Phenylamidoessigsäure auch bei mehreren weiteren Versuchen stets eine minimale, so dass in diesem Verhalten eine wesentliche Verschiedenheit der Phenylamidopropionsäure von der Phenylamidoessigsäure besteht. In Hinblick auf verschiedene Fragen wird es von Interesse sein, auch die Veränderungen, welche diese Amidosäuren im Thierkörper erfahren, genauer kennen zu lernen. Herr Dr. C. Schotten hat Versuche in dieser Richtung mit der Phenylamidoessigsäure, welche nach den Angaben von Tiemann und Friedländer leicht in grösseren Mengen gewonnen werden kann, angestellt und wird über das Ergebniss derselben demnächst berichten.

C. Schotten²⁾ hat vor einiger Zeit ähnliche Versuche über das Schicksal des Tyrosins und verschiedener Abkömmlinge des Tyrosins im Organismus veröffentlicht. Im letzten Hefte dieser Zeitschrift berichten E. und H. Salkowski

¹⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 14, S. 1968.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. VI, S. 23.

über ähnliche Versuche¹⁾, welche die Angabe von Schotten über das Schicksal der Oxy Säuren im Organismus im Wesentlichen bestätigen. Zugleich reclamiren E. und H. Salkowsky gegenüber Schotten und Blendermann²⁾, dass dieselben ihre Verdienste um die Untersuchung der Fäulnisprodukte der Eiweisskörper nicht richtig gewürdigt haben; durch die Literaturangaben in den Arbeiten von Schotten und Blendermann könne der Schein erweckt werden, als ob die Beobachtungen von E. und H. Salkowski über das Auftreten der p-Oxyphenylessigsäure unter den Fäulnisprodukten des Harns lediglich eine Bestätigung meiner Untersuchungen sei.

Da die Arbeiten von Schotten und Blendermann in meinem Laboratorium ausgeführt sind, darf ich wohl schon der Kürze halber auf die Angriffe von E. und H. Salkowski auf die ersteren antworten. Beide Untersuchungen haben zum Gegenstande das Verhalten des Tyrosins im Organismus und den Uebergang von Zersetzungsprodukten desselben in den Harn. Daher gehen beide aus von den Produkten, welche bei der Fäulnis vom Tyrosin entstehen oder im Organismus aus dem Tyrosin gebildet werden können. Unter diesen findet sich **eines**, nämlich die p-Oxyphenylessigsäure, welche zuerst von E. und H. Salkowski aus gefaulten Horn dargestellt worden ist. Schotten und Blendermann führen diese Beobachtung an mit den zugehörigen Literaturangaben, der letztere mit der Bemerkung: die letztgenannte Säure wurde **zuerst** von E. und H. Salkowski aus gefaulten Eiweiss dargestellt. Es geht daraus ganz klar hervor, dass die Beobachtung von E. und H. Salkowski keineswegs als eine Bestätigung meiner Untersuchungen dargestellt worden ist, auch ein solcher Schein durch die Darstellung von Schotten und Blendermann nicht erweckt werden konnte. Wenn dieselben mit ihren Literaturangaben hätten ausführlicher sein wollen, so hätten

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. VI, S. 171.

²⁾ Beiträge zur Kenntniss der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus. Diese Zeitschrift, Bd. VI, S. 234-262.

sie anführen können, dass E. und H. Salkowski die Beziehungen der von ihnen gefundenen Oxypenylessigsäure zum Tyrosin nicht erkannten und damals auch gar nicht erkennen konnten. Noch bis vor Kurzem, drei Jahre nachdem die Abstammung dieser Säure vom Tyrosin klar nachgewiesen worden ist¹⁾, hatten E. und H. Salkowski andere Möglichkeiten für die Entstehung derselben im Organismus vor Augen, wie aus ihren kürzlich publicirten Versuchen²⁾ über die Entstehung des Oxyphenylessigsäure aus der Phenylessigsäure im Organismus hervorgeht. Diese Versuche von E. und H. Salkowski haben allerdings zu einem entschieden verneinenden Ergebniss geführt, und es scheint dass dieselben den von mir geführten Nachweis, dass die p-Oxyphenylessigsäure, welche in Organismus oder bei der Fäulniss von Eiweiss auftritt, stets vom Tyrosin abstamme, jetzt vollkommen anerkennen. Nunmehr aber erheben sie zugleich den Anspruch auf Anerkennung darauf, dass sie es gewesen seien, welche durch Auffindung aromatischer Oxysäuren (Pluralis!) im gefaulten Eiweiss ein Gebiet der Forschung, auf welchem meine Untersuchungen in den letzten Jahren sich bewegten, inauguriert hätten. Sie erklären zugleich, dass es ihnen ganz gleichgiltig sei, ob sie damals die Hydroparacumarsäure oder die Oxyphenylessigsäure zuerst aufgefunden hätten. Auf diese etwas post festum abgegebene Reclamation muss ich entgegen: 1) dass E. und H. Salkowski nicht mehrere sondern eine Oxysäure aus gefaultem Eiweiss zuerst dargestellt haben, 2) dass diese Oxysäure nicht die erste ist, die aus dem Eiweiss durch die Fäulniss erhalten worden ist, indem das Tyrosin als eine Oxysäure längst bekannt war und 3) dass mit der Auffindung des p-Oxyphenylessigsäure im gefaulten Eiweiss von E. und H. Salkowski keineswegs ein neues Gebiet der Forschung erschlossen worden ist, es wäre dieses selbst dann nicht der Fall gewesen, auch wenn E. und H. Salkowski schon damals die Beziehungen der

1) E. Baumann. Diese Zeitschrift, Bd. IV, S. 312.

2) Diese Zeitschrift, Bd. VII, S. 165.

von ihnen aufgefundenen Säure zum Tyrosin vollkommen klar erkannt hätten.

Da die beiden ersten Punkte an sich einleuchtend sind, habe ich nur den letzteren zu beweisen, und zu diesem Zwecke mit wenigen Worten auf die Entstehung der betreffenden Untersuchungen zurückzugehen. Dieselben begannen 1875 mit Versuchen¹⁾, welche von mir gelegentlich der Auffindung der Aetherschwefelsäure im Harn im Laboratorium von Prof. Hoppe-Seyler unternommen wurden. Ich fand damals, dass der Harn von Hunden zuweilen merkbare Mengen von Phenol enthält, auch wenn die Thiere lange Zeit nur mit Fleisch gefüttert worden waren, während z. B. Brenzcatechin im Harn von solchen Thieren niemals gefunden wurde. Diese Beobachtung war von principieller Wichtigkeit für die Frage nach der Entstehung des Phenols im Thierkörper. Denn die Ansicht, dass das Phenol des Harns nur aus der Pflanzennahrung stamme, war damals allgemein anerkannt und wurde gerade zu jener Zeit durch Versuche von Munk²⁾ noch weiter befestigt. Desshalb bin ich bei vielen Gelegenheiten auf diese Beobachtung zurückgekommen und habe ihre Bedeutung für die Frage nach der Entstehung des Phenols im Thierkörper hervorgehoben, noch bevor E. Salkowski sich an diesen Versuchen betheiligte³⁾. Auch E. Salkowski scheint derselben einiges Gewicht beizulegen insoferne er sie in seinen späteren Publicationen mehrfach discutirt, bezweifelt und bestätigt⁴⁾.

Nachdem die Isolirung der Phenol- und p-Kresolschwefelsäure in ihren Kaliumsalzen aus dem Pferdeharn gelungen war, bekam die Frage nach der Entstehung beider Stoffe ein erneutes Interesse. Erst von da ab betheiligte sich E. Salkowski⁵⁾ an diesen Untersuchungen zuerst durch Mittheilung von Beobachtungen an pathologischem Harn vom

¹⁾ Pflügers Archiv, Bd. 12, S. 67; 1875.

²⁾ Pflüger's Archiv, Bd. 12, S. 142.

³⁾ Ebendaselbst, Bd. 13, S. 298, 1876.

⁴⁾ Diese Zeitschrift, Bd. VII, S. 167.

⁵⁾ Medicinisches Centralblatt vom 11. November 1876.

Menschen, welche eventuell zu demselben Schlusse hätten führen können, den ich aus Beobachtungen am Hunde bereits gezogen hatte. Meiner Publication über die Entstehung des Phenols bei der Fäulniss von Eiweiss¹⁾, folgten die Versuche Salkowski's²⁾ über vermehrte Ausscheidung des Phenols bei Darmunterbindungen.

Inzwischen waren Versuche über die Entstehung des Phenols aber auch von Brieger in Nencki's Laboratorium ausgeführt worden³⁾. Dieselben sind seitdem in meinem Laboratorium in fast ununterbrochener Reihenfolge von mir zum Theil in Gemeinschaft mit Brieger, ferner von Weyl, Blendermann, Schotten fortgesetzt worden. Wenn ich nun auch gerne anerkenne, dass die mit den genannten Publikationen intercurrirenden Mittheilungen von E. und H. Salkowski über die aromatischen Produkte der Eiweissfäulniss in mancher Hinsicht zu wesentlichen Ergebnissen geführt haben, so muss ich mich doch gegen die nachträgliche Darstellung von E. Salkowski⁴⁾ verwahren, dass das der ganzen Reihe von Untersuchungen über die Entstehung des Phenols im Organismus zu Grunde gelegte Experiment, nämlich die Entstehung des Phenols aus Eiweiss eine Consequenz der Beobachtungen von E. Salkowski sei. Denn die Richtung meiner Versuche war schon ganz klar definiert, lange bevor E. Salkowski sich an denselben beteiligte⁵⁾. Die bezüglichen Publicationen von E. und H. Salkowski lassen dagegen einen bestimmten einheitlichen Plan der Untersuchung überhaupt nicht erkennen.

Aus diesem Grunde habe ich auch vor drei Jahren als ich die erste Mittheilung über die Entstehung der Hydroparacumarsäure aus Tyrosin machte und zwar genau zu derselben Zeit als H. Salkowski den Nachweis führte, dass

¹⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 10, S. 685.

²⁾ Ebendasselbst, Bd. 10, S. 842.

³⁾ Ebendasselbst, Bd. 10, S. 1027.

⁴⁾ Z. B. Die Lehre vom Harn von E. Salkowski und Leube. Berlin 1882, S. 142.

⁵⁾ Vergl. Pflüger's Archiv, Bd. 13, S. 288, 289.

die von ihm und E. Salkowski aus gefaultem Horn dargestellte Oxyphenyllessigsäure der Parareihe angehöre, mich hierüber folgendermassen geäussert¹⁾:

«Die Reihe der bis jetzt bei der Fäulniss vom Eiweiss und vom Tyrosin gefundenen Phenolderivate wird in willkommener Weise ergänzt durch die Beobachtung von E. und H. Salkowski, dass unter den Fäulnissprodukten des Harns p-Oxyphenyllessigsäure auftritt».

Durch diesen Satz wird die Beziehung der genannten Entdeckung von E. und H. Salkowski zu den Untersuchungen von Brieger, Weyl und mir ganz klar definiert, und damals dachte Niemand daran, dass durch dieselbe ein neues Untersuchungsgebiet eröffnet worden sei. Es ist daher auch einleuchtend, dass E. und H. Salkowski ihre gegenwärtige Reklamation nicht gegen Schotten und Blendermann, dessen ergebnissreicher Untersuchung sie beiläufig nichts anderes nachzusagen wissen, als dass sie einige Ungenauigkeiten enthielte, richten mussten, sondern gegen mich und nicht jetzt erst, sondern damals. Allein damals lag, wie es scheint, eine Veranlassung für eine solche Reklamation nicht vor, und dieser Umstand erspart mir eine noch eingehendere Beweisführung darüber, dass die in den letzten Jahren in dem unter meiner Leitung stehenden Laboratorium ausgeführten Untersuchungen ihre leitenden Gesichtspunkte weder aus Mittheilungen von E. noch von E. und H. Salkowski geschöpft haben.

¹⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 21, S. 1453.