

Ueber die Bildung der Mercaptursäuren im Organismus und ihre Erkennung im Harn.

Von

E. Baumann.

(Der Redaktion zugegangen am 19. Dezember 1883.)

Wird Hunden oder anderen Thieren Chlor oder Brombenzol eingegeben, so kann man aus dem Harn der Thiere prächtig krystallisirende Säuren isoliren, welche, wie die bisherigen Untersuchungen lehren, Aufschluss über neue bis dahin nicht gekannte schwefelhaltige Produkte des thierischen Stoffwechsels gewähren. Die Zusammensetzung dieser Säuren, welche bei der Spaltung durch Alkalien Mercaptane liefern und deshalb als Mercaptursäuren bezeichnet worden sind, ist $C_{11}H_{12}BrSNO_3$ und $C_{11}H_{12}ClSNO_3$ ¹⁾. Die Frage nach den Bedingungen, unter welchen diese Säuren im Organismus gebildet werden, und das Studium dieser Körper selbst gewann ein erneutes Interesse, nachdem die Untersuchung derselben gezeigt hatte, dass die Mercaptursäuren nichts anderes als substituirte Cystine sind ²⁾. Das Verhalten des Chlor- bzw. Brombenzols im Organismus lieferte somit den Beweis, dass im Thierkörper bei der Zersetzung stets ein Atomcomplex auftritt, der in aller nächster Beziehung zum Cystin steht; als solches tritt das Cystin bekanntlich nur ausnahmsweise und in Folge von unbekanntem Bedingungen

¹⁾ Baumann und Preusse: Diese Zeitschrift, Bd. III, S. 159; Deutsche chemische Gesellschaft, Bd. XII, S. 806; Jaffé: Deutsche chemische Gesellschaft, Bd. 12, S. 1092.

²⁾ Baumann und Preusse: Diese Zeitschrift, Bd. V, S. 309 ff.

im Harn auf. In recht bedeutenden Mengen kann es dagegen durch fortgesetzte Eingaben von Chlor- oder Brombenzol dem Organismus in Form von Mercaptursäuren entzogen werden. Schon in der ersten Mittheilung über die Ausscheidung dieser Säuren wurde gezeigt, dass dieselben nicht im freiem Zustande oder als Salze in dem Harn enthalten sind, sondern selbst bei der Spaltung einer noch unbekanntem Verbindung, welche äusserst leicht zersetzlich ist, gebildet werden. Von diesen letzteren Körper war bis dahin nur ermittelt, dass seine Lösung die Ebene des polarisirten Lichts ausserordentlich stark nach links ablenkt.

Bei der Fortsetzung der früheren Versuche, welche ich erst vor Kurzen wieder aufnehmen konnte, war ich zunächst bemüht, die stark linksdrehende Verbindung aus dem Hundeharn nach Fütterung von Chlorbenzol zu isoliren, um über ihre Natur weiteren Aufschluss zu gewinnen. Zu diesem Zwecke wurde der Harn von Hunden, welche täglich 3—6 gr. Chlorbenzol erhielten und gut gefüttert wurden, in flachen Schalen auf dem Wasserbade verdunstet und mit 99 procentigem Alkohol extrahirt. Die linksdrehende Substanz geht dabei vollkommen in die alkoholische Lösung über, welche in Ermangelung besserer Trennungsmethoden der fractionirten Fällung mit Aether unterworfen wurde. Die ersten Niederschläge enthielten relativ wenig von der gesuchten Substanz, die durch weiteren Zusatz von Aether als ein gelb gefärbter, mit Harnstoff und anderen Substanzen verunreinigter Syrup abgeschieden wurde; zur weiteren Reinigung wurde derselbe wiederholt in absolutem Alkohol gelöst und mit reinem Aether wieder gefällt, wobei wieder das zuerst Ausgeschiedene beseitigt wurde. Auf diesem Wege gelang es allerdings mit sehr bedeutendem Aufwand von Material, eine ganz schwach gelb gefärbte Substanz zu gewinnen, welche reichliche Mengen des Kaliumsalzes der stark linksdrehenden Verbindung enthielt, und von ätherschwefelsauren Salzen völlig frei war. Das Salz ist in Wasser und in Alkohol in jedem Verhältniss löslich und konnte nicht in Krystallen erhalten werden. Bei jedem Versuche die freie Säure abzuscheiden, tritt Zersetzung

ein, wobei die in Wasser fast unlösliche Mercaptursäure abgeschieden wird; es gelang auch nicht, andere krystallisierende Salze der Säure darzustellen.

Die wässrige Lösung der Substanz gibt mit Bleiacetat keinen Niederschlag, während die mercaptursäuren Salze durch dieses Reagens vollkommen in die in Wasser unlöslichen Bleiverbindungen dieser Säuren übergeführt werden. Versetzt man die neutrale Lösung mit einer abgemessenen Menge von normaler Schwefelsäure, so erfolgt in der Kälte völlige Spaltung, die nach 24 Stunden beendet ist; dieselbe tritt kurze Zeit nach dem Zusatz der Schwefelsäure ein, indem die Flüssigkeit milchig getrübt wird, und nach einer Stunde beginnt die Mercaptursäure in vollkommen farblosen Kristallen sich abzuscheiden. Wenn die Krystallisation der in Wasser fast unlöslichen Mercaptursäure und damit die Zersetzung beendet ist, sind zur Neutralisation der abfiltrirten Lösung genau so viele Cubiccentimeter von Normalnatronlauge erforderlich, als zuvor Cubiccentimeter von Normal-schwefelsäure zur Zersetzung der stark linksdrehenden Substanz zugesetzt worden waren. Filtrirt man die ausgeschiedene Mercaptursäure vor der Neutralisation nicht ab, so ist natürlich eine entsprechende Menge von Natronlauge zur Neutralisation mehr erforderlich. Diese Versuche zeigen somit, dass bei der Spaltung der stark linksdrehenden Substanz zwei einbasische Säuren gebildet werden, von welchen die noch unbekannte in Wasser leicht löslich ist.

Die wässrigen Lösungen der stark aktiven Substanz zeigen ein Drehungsvermögen nach links, welches in einem directen Verhältnisse zu der Menge von Mercaptursäure steht, welche bei der Zersetzung des aktiven Körpers erhalten wird. Wird eine ungefärbte Lösung der aktiven Substanz mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, so trübt sie sich bald und völlig reine Chlorphenylmercaptursäure beginnt zu krystallisieren. Ist die Abscheidung der letzteren Säure nach 1 bis 2 Tagen beendet, so ist die Linksdrehung nicht verschwunden, wie Preusse und ich früher bei der Untersuchung gefärbter und weniger concentrirter Lösungen fanden, sondern sie ist

noch unzweifelhaft vorhanden, wenn auch in viel geringerem Grade, als vor der Abscheidung der Mercaptursäure. Eine fast farblose Lösung der stark linksdrehenden Substanz (75 ccm.), welche kein chlorphenylmercaptursaures Salz enthielt, zeigte z. B. in 2 dcm. langer Röhre eine Drehung von $-21^{\circ} 30'$. Nach Zusatz von einigen Cubiccentimetern verdünnter Schwefelsäure begann in der Kälte die Abscheidung der Chlorphenylmercaptursäure, während zugleich die Linksdrehung abnahm; nach Beendigung der Zersetzung war letztere auf $-3^{\circ} 50'$ zurückgegangen und blieb von da an unverändert. Die Menge der hierbei abgeschiedenen Chlorphenylmercaptursäure, welche völlig rein war, betrug 0,575 gr. aus 75 ccm. der Lösung. Das Rotationsvermögen der ursprünglichen Substanz ergibt sich danach als ein ungewöhnlich hohes, was auch schon aus der starken Drehung hervorgeht, welche der Harn von Hunden besitzt, welchen wenige Gramm Chlor- oder Brombenzol eingegeben wurde.

Die Chlorphenylmercaptursäure ist im freien Zustande und in ihren Salzlösungen, wie ich früher gezeigt habe, gleichfalls optisch aktiv¹⁾; da die Säure aber in kaltem Wasser so gut wie unlöslich ist, so kann die Linksdrehung in der von der Chlorphenylmercaptursäure abfiltrirten Lösung nicht durch diese Säure bedingt sein; ebensowenig rührt sie davon her, dass etwa die stark aktive Substanz unvollständig zersetzt war; denn auch nach Zusatz stärkerer Säure fand keine Abnahme des Drehungsvermögens und keine weitere Abscheidung der Chlorphenylmercaptursäure statt. Es bleibt daher nur der Schluss möglich, dass die nach der Spaltung der stark aktiven Substanz noch vorhandene Linksdrehung dem zweiten Spaltungsprodukte zuzuschreiben ist. Die Eigenschaften des letzteren sind aber solche, dass eine Gewinnung derselben in reinem Zustande sehr erschwert ist. In Folge einer allmäligen Zersetzung färben sich die sauren wässerigen Lösungen derselben beim Stehen an der Luft gelb bis bräunlich. Die Säure selbst ist in Wasser und Alkohol sehr leicht, in Aether nicht löslich; sie reducirt Fehling'sche Lösung;

¹⁾ Deutsche chemische Gesellschaft, Bd. 15, S. 1731.

mit Baryt gibt sie ein in Alkohol schwer lösliches amorphes Salz, das durch Zersetzung der Säure bald weitere Veränderung erleidet. Mit überschüssigem Baryt gibt sie kein unlösliches basisches Salz, wie die Glykuronsäure Schmiedeb erg's, welche ausserdem rechtsdrehend ist. Soweit ihre Eigenschaften ermittelt werden konnten, zeigen sie eine nahe Uebereinstimmung mit der von Jaffé¹⁾ bei der Spaltung der Uronitrotoluolsäure gewonnenen Substanz; es erscheint daher die Annahme berechtigt, dass beide Körper, welche vielleicht eine linksdrehende Glykuronsäure darstellen, identisch sind.

Eine weitere Frage, welche an die früher mitgetheilten Versuche anknüpft, ist die nach der Natur derjenigen Stoffe, welche im Organismus die Bildung der gepaarten Mercaptursäuren veranlassen können. Das Auftreten der letzteren im Harn kann man ausser durch die starke Linksdrehung durch folgende Reaktion leicht erkennen. Der zu untersuchende Harn wird mit Bleiacetat gefällt; das Filtrat wird mit Schwefelwasserstoff vom Blei befreit, nach Entfernung des Schwefelwasserstoffs mit starker Natronlauge und einigen Tropfen Fehling'scher Lösung 10 Minuten lang gekocht, und hierauf mit Salzsäure angesäuert; enthielt der Harn eine Mercaptursäure, so entsteht eine besonders nach dem Ansäuern deutliche, käsig-flockige, gelbe Fällung der Kupferverbindung desjenigen Mercaptans, welches aus der in dem Harn vorhandenen Mercaptursäure abgespalten worden ist. An der Hand dieser Reactionen habe ich das Verhalten einer grösseren Zahl aromatischer Stoffe im Thierkörper geprüft und dabei gefunden, dass lediglich die Halogenderivate des Benzols und Naphtalins im Organismus wesentliche Mengen von Mercaptursäuren liefern, und zwar am reichlichsten die einfach substituirten Kohlenwasserstoffe. Para- und Metadichlorbenzol bilden im Organismus Aetherschwefelsäuren, aber keine Mercaptursäuren; in geringerer Menge entsteht eine solche nach Eingabe von O-Dichlorbenzol. Die verschiedenen Mono- und Di-Chlortoluole zeigen diese Reaction nicht mehr. Am reichlichsten ist die Bildung der Mercaptursäuren nach

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. II, S. 59.

Eingabe von Chlor, Brom oder Jodbenzol; hierbei wurden folgende Mengen der durch Umkristallisiren gereinigten Säuren erhalten:

Nach Fütterung von 100 gr. Chlorbenzol 26--27 gr. Chlorphenylmercaptursäure.

100 gr. Brombenzol 26—28 gr. Bromphenylmercaptursäure.

100 gr. Jodbenzol 18 gr. Jodphenylmercaptursäure.

Die Jodphenylmercaptursäure, welche demnächst eingehender beschrieben werden soll, ist den beiden anderen Säuren sehr ähnlich und unterscheidet sich von denselben hauptsächlich durch die Leichtigkeit, mit welcher sie unter Elimination des Jods in die Phenylmercaptursäure umgewandelt werden kann.

Das Benzotrill gibt keine Spur von Mercaptursäuren. Giacosa¹⁾, welcher kürzlich das Verhalten dieser Substanz und ähnlicher Verbindungen im Thierkörper untersucht hat, gibt an, dass dasselbe keine Vermehrung der Benzoësäure-, resp. Hippursäureausscheidung, sondern der Aetherschwefelsäuren bewirkt; Giacosa schliesst aus seinen Versuchen, dass das eingegebene Benzotrill als Aetherschwefelsäure eines hydroxylirten Benzotrills im Harn ausgeschieden werde, hat aber die betreffenden Substanzen selbst nicht isoliren können. Da ich bei meinen Versuchen über diesen Gegenstand, die vor einigen Jahren angestellt wurden, das Schicksal des Benzotrills im Thierkörper etwas weiter verfolgen konnte, will ich mit einigen Worten darüber berichten.

Sehr kräftige Hunde ertragen Gaben von 6—8 gr. Benzotrill an zwei bis drei auf einander folgenden Tagen. Der Harn zeigt ausser einer geringen Linksdrehung eine erhebliche Vermehrung der Aetherschwefelsäuren, welche, wie sich leicht feststellen lässt, bei ihrer Spaltung die Nitrile der Salicylsäure und Paroxybenzoësäure liefern. Die letzteren sind gemengt mit den harzigen Produkten, welche stets bei der Zerlegung der Aetherschwefelsäuren des Harns nach Eingabe aromatischer Substanzen mehr oder weniger reichlich gebildet werden. Durch Ausschütteln des mit Salzsäure

1) Diese Zeitschrift, Bd. VIII. S. 95.

erwärmten Harns mit Aether erhält man die Nitrile in unreinem Zustande; durch Kochen mit starker Salzsäure werden sie in die betreffenden Säuren umgewandelt, welche in bekannter Weise getrennt werden. Durch besondere Versuche wurde festgestellt, dass der Harn vor dem Kochen mit starker Salzsäure keine Spuren von Salicylsäure oder Paroxybenzoësäure enthielt. Beispielsweise gewann ich nach Verfütterung von 25 gr. Benzotrill, die einem sehr kräftigen Thiere in drei Tagen eingegeben wurden, nach der oben angegebenen Behandlung des Harns 0,270 gr. reine Paroxybenzoësäure und 0,114 gr. reine Salicylsäure. Aus diesen Daten kann man aber keineswegs auf die Menge der Nitrile der Oxysäuren schliessen, weil die Darstellung der letzteren mit erheblichen Verlusten verknüpft ist; wohl aber geben sie das Verhältniss an, in welchem die beiden isomeren Verbindungen gebildet werden. Die entsprechende Verbindung der Metareihe wird aus dem Benzotrill ebensowenig gebildet, als aus dem Benzol oder Phenol, wie ich früher gezeigt habe. In Uebereinstimmung mit Giacosa habe ich keine Verseifung des Benzotrills im Organismus konstatiren können, was mir nicht auffällig erscheint, da sogar das Benzamid den Thierkörper zum grössten Theil unverändert passirt ¹⁾.

Ich habe in der letzten Zeit grössere Mengen der Phenylmercaptursäure dargestellt und dadurch das weitere eingehende Studium dieser Körper ermöglicht. Durch Oxydation der Mercaptursäuren mit übermangansaurem Kalium lässt sich eine Reihe von neuen Verbindungen aus denselben gewinnen, deren erster die Zusammensetzung $C_{10}H_{11}NSO_4$ besitzt. Die Untersuchung dieser Körper ist nahezu abgeschlossen und wird demnächst zur Publikation gelangen.

Meine früher mitgetheilten Versuche über das gewöhnliche Cystin habe ich gleichfalls wieder aufnehmen können, nachdem mir durch die Güte des Herrn Prof. O. Liebreich erheblichere Quantitäten dieser kostbaren Substanz zugänglich geworden sind. Aus dem Cystin lässt sich leicht eine Uramidosäure darstellen, welche gut charakterisirte Salze

¹⁾ Baumann und Herter: Diese Zeitschrift, Bd. I, S. 266.

liefert und die Zusammensetzung $C_4H_8SN_2O_3$ besitzt. Die Bildung der Uramidosäure aus dem Cystin liefert einen weiteren Beweis dafür, dass das Cystin eine Amidosäure und kein Säureamid ist. Auch über die Ergebnisse der weiteren Untersuchung des Cystins hoffe ich demnächst eingehender berichten zu können.

Freiburg i/B., im Dezember 1883.