

## Ueber das Verhalten des salzsauren Tyrosinäthyläthers im thierischen Stoffwechsel.

Von

**Dr. Rudolf Cohn,**

Assistent am Laboratorium für medicinische Chemie zu Königsberg i. Pr.

(Der Redaction zugegangen am 13. August 1889.)

Das Tyrosin wurde von Proust im Jahre 1818 in Begleitung des Leucins in faulem Käse entdeckt, für die medicinische Wissenschaft wurde diese Verbindung aber erst in hohem Grade interessant, als Frerichs 1856 dieselbe in dem Harn einer an acuter gelber Leberatrophie erkrankten Person in grossen Mengen auffand, während zugleich der Harnstoff vollkommen fehlte, und als 1867 es Kühne<sup>1)</sup> gelang, dieselbe durch künstliche Pancreasverdauung aus Eiweiss darzustellen und den Nachweis zu führen, dass es im Darmkanal lebender Thiere auf demselben Wege entsteht. Zu einem wie grossen Theile das Eiweiss bei der Verdauung diese Zersetzung eingeht, lässt sich freilich nicht einmal annähernd aussagen<sup>2)</sup>. Viele Untersucher haben sich bemüht, die Schicksale zu erforschen, welche der im Eiweissmolecul enthaltene und von ihm durch chemische Eingriffe so leicht zu trennende Atomcomplex des Tyrosins bei der Eiweisszersetzung im thierischen Organismus erleidet. Wenn man die grossen Eiweissquantitäten berücksichtigt, welche dem täglichen Stoffumsatz anheimfallen, wenn man ferner annimmt, dass der aromatische Kern

<sup>1)</sup> Virchow's Archiv, Bd. XXXIX, S. 130—171.

<sup>2)</sup> Vgl. Schmidt-Mühlheim, Archiv f. Anatomie u. Physiologie von His, Braune und Du Bois-Reymond, 1879.

der Eiweisssubstanzen, ebenso wie es bei andern Benzolderivaten der Fall ist, den oxydirenden Einflüssen des Organismus widersteht, so muss es von vorneherein auffallend erscheinen, dass nicht im normalen Urin, wenn nicht Tyrosin selbst, so doch nähere Derivate desselben in grösserer Menge auftreten.

Zwar finden sich im normalen Urin aromatische Substanzen, die man nach den vorliegenden Untersuchungen als unzweifelhaft von dem Eiweiss resp. dem Tyrosin abstammend auffassen muss, ich erinnere nur an die Hippursäure, an das als Phenolschwefelsäure im Harn zur Ausscheidung gelangende Phenol, an die aromatischen Oxysäuren, die Paraoxyphenyllessigsäure und die Paraoxyphenylpropionsäure etc., indessen ist ihre Gesammtmenge eine verschwindend kleine und überdies ist es zweifellos, dass sie ganz oder grösstentheils von demjenigen Antheile des Nahrungseiweiss herrühren, welcher bereits im Darmkanal durch Fäulniss zerstört wird<sup>1)</sup>.

Welches ist aber das Schicksal der aromatischen Gruppen, welche bei der Zersetzung des resorbirten Eiweiss in den Organen frei werden?

Diese Frage hat man immer von Neuem versucht, durch Fütterung von Thieren mit reinem Tyrosin zur Entscheidung zu bringen, unter der Voraussetzung, die freilich unerwiesen ist, dass Tyrosin auch im Innern des Körpers als intermediäres Stoffwechselproduct vorübergehend auftritt.

Anm. Dass diese Annahme nicht richtig zu sein braucht, folgt aus den Versuchen von Maly (Sitzungsberichte der Akad. d. Wissensch. in Wien, Bd. XCVIII, Abth. II<sup>b</sup>, Jänner 1889), der gezeigt hat, dass ein sehr naher Abkömmling des Eiweiss, die Oxyprotosulfonsäure, welche noch die wesentlichen Atomcomplexe des Eiweiss enthält, bei Ueberdruck mit Baryt behandelt kein Tyrosin liefert, während man aus Eiweiss selbst bei dieser Behandlungsweise mit Leichtigkeit Tyrosin abspalten kann.

Die bisherigen Fütterungsversuche haben fast alle das Resultat ergeben, dass das von aussen eingeführte Tyrosin im Organismus fast spurlos verschwindet. Man hat zwar

<sup>1)</sup> Baumann, Die aromatischen Verbindungen im Harn und die Darmfäulniss, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. X, und Morax, Bestimmung der Darmfäulniss durch die Aetherschwefelsäuren im Harn, ebenda.

danach eine geringe Vermehrung des Phenols und der aromatischen Oxy Säuren nachweisen können, indessen war es schon bisher wahrscheinlich gemacht und muss auch aus meinen später zu erwähnenden Versuchen gefolgert werden, dass dieselben durch Fäulniss aus dem Tyrosin schon im Darm entstehen. Da das Tyrosin leicht fault, überdies sehr schwer löslich ist und in Folge dessen längere Zeit im Darm verweilt, so sind hier offenbar die Bedingungen gegeben, um die genannten Stoffe selbst in grösseren Mengen daraus entstehen zu lassen. Immerhin ist es im höchsten Grade auffallend, dass selbst nach Darreichung grosser Tyrosinmengen nur verhältnissmässig geringe Mengen von Phenol und Oxy Säuren im Urin auftraten, der bei Weitem grösste Theil des Tyrosins aber spurlos verloren schien.

Sehr bemerkenswerth und reicher an positiven Ergebnissen sind die Versuche, die Blendermann<sup>1)</sup> mit Tyrosinfütterung an Hunden, Kaninchen und an sich selbst anstellte. Auch er konnte eine Vermehrung des Phenols und der Oxy Säuren constatiren, die bei den verschiedenen Thierklassen gewissen Schwankungen unterworfen war, es gelang ihm aber auch, aus dem Harn eines einzigen Kaninchens, das er gewissermassen mit grossen Tyrosinmengen vollgestopft hatte, 2 neue Substanzen darzustellen, die Oxyhydroparacumarsäure und das Tyrosinhydantoin. Also nur, wenn der Organismus mit Tyrosin überschwemmt wird, und auch dann nur ausnahmsweise — denn in einem zweiten Falle fand er Nichts von diesen Substanzen, in einem dritten nur Spuren eines Körpers, dessen Identität mit dem Tyrosinhydantoin er vermuthete, aber nicht sicher nachweisen konnte — erwiesen sich seine zerstörenden Kräfte ihm gegenüber als unzulänglich, so dass ein Theil der Zersetzung entging.

Vor mehreren Jahren hat Prof. Jaffe<sup>2)</sup>, von der Idee ausgehend, dass das Tyrosin vielleicht als Uramidosäure aus-

<sup>1)</sup> Blendermann, Beiträge zur Kenntniss der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VI.

<sup>2)</sup> Jaffe, Ueber die Tyrosinhydantoinensäure, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VII.

geschieden werden könnte, versucht, eine solche Verbindung zunächst künstlich darzustellen, und gelangte durch Einwirkung von cyansaurem Kali auf Tyrosin zur Darstellung der Tyrosinhydantoinsäure. Ob diese Säure auch nach Tyrosinfütterung im Harn auftritt, ist bisher nicht untersucht worden.

Endlich hat in allerletzter Zeit Baas<sup>1)</sup> sich mit der Frage beschäftigt, ob das Tyrosin vielleicht zur Hippursäurebildung in Beziehung stände, eine Vermuthung, die durch die Salkowski'sche Entdeckung, dass bei der Eiweissfäulniss neben den aromatischen Oxysäuren auch Phenylessigsäure und Phenylpropionsäure auftreten, von denen die letztere als Muttersubstanz der Hippursäure erkannt ist, eine Stütze zu erhalten schien. Indessen blieb in seinen Versuchen die Tyrosinfütterung ohne Einfluss auf die ausgeschiedene Hippursäuremenge.

Es sind also bisher alle Versuche, das Schicksal des Tyrosins im normalen Stoffwechsel aufzudecken, als gescheitert zu betrachten, und es liesse sich vielleicht denken, dass man eher zum Ziele käme, wenn man die Art und Weise, das Tyrosin dem Thierorganismus einzuverleiben, abänderte. Das Tyrosin ist, wie schon bemerkt, in Wasser sehr schwer löslich und wird vielleicht, zumal in dem kurzen Darmkanal der Hunde, nur unvollkommen resorbirt, vielmehr zu einem grössern Antheile unverändert mit den Fäces entleert. Auf diese Möglichkeit ist in den früheren Untersuchungen entschieden nicht immer die gebührende Rücksicht genommen worden. Bei Kaninchen kommt diese Möglichkeit wahrscheinlich weniger in Betracht, doch wird vielleicht in dem ausserordentlich langen Tractus intestinalis dieser Thiere das Tyrosin, bevor es zur Resorption gelangt, durch Fäulniss zersetzt und in Producte verwandelt, welche im Stoffwechsel leichter zerstört werden, als das Tyrosin selbst.

Wohl mit von diesem Gesichtspunkte geleitet, hat Schotten<sup>2)</sup> einen Versuch mit einer leicht löslichen Tyrosin-

<sup>1)</sup> Baas, Ueber das Verhalten des Tyrosins zur Hippursäurebildung, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XI.

<sup>2)</sup> Schotten, Ueber das Verhalten des Tyrosins und der aromatischen Oxysäuren im Organismus, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. VII.

verbindung, dem tyrosinschwefelsauren Kali gemacht, das er in einer Dosis von 23 gr. einem Kaninchen innerlich eingab. Er fand danach 13% unverändert im Harn wieder, die aller Wahrscheinlichkeit nach durch die feste Verbindung des Tyrosins mit der Schwefelsäure der Umwandlung im Organismus entgangen waren.

Um die genannten Fehlerquellen zu vermeiden, habe ich, angeregt durch Herrn Prof. Jaffe, in meinen alsbald mitzutheilenden Versuchen mich einer leicht löslichen Verbindung bedient, welche einerseits — mit Umgehung des Darms — die subcutane und intravenöse Einführung des Tyrosins gestattet, andererseits vor der Tyrosinschwefelsäure den Vorzug zu besitzen schien, dass der mit dem Tyrosin verbundene organische Atomcomplex im Organismus durch Oxydation leicht zerstört werden und somit ersteres im freien Zustande zur Wirkung kommen konnte.

Anm. In derselben Absicht hat bekanntlich Harnack zum Studium der Bleivergiftung sich des essigsäuren Bleitriäthyls bedient.

Diese Verbindung ist der salzsaure Aethyläther des Tyrosins, welchen ich nach der Vorschrift von Curtius in folgender Weise darstellte:

In eine Suspension von Tyrosin, das in unserm Laboratorium durch künstliche Pancreasverdauung aus Fibrin gewonnen war, in absol. Alkohol wurde trocknes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet, es blieb dabei immer nur ein verschwindender Theil ungelöst, der von der Lösung abfiltrirt wurde. Die letztere wurde auf dem Wasserbade eingedampft, der alsbald krystallinisch erstarrte Rückstand auf einer Thonplatte von der Mutterlauge abgesaugt und aus absolutem Alkohol umkrystallisirt. Auf diese Weise erhält man den salzsauren Tyrosinäther als farbloses Krystallpulver, welches sich in Wasser ausnehmend leicht löst und eine exquisite Millon'sche Reaction giebt. Durch Erwärmen mit alkohol. Kali wird der Aether leicht verseift, aus der abgedampften und mit Wasser aufgenommenen alkoholischen Lösung wird durch Ansäuern mit HCl reines Tyrosin abgeschieden.

Ich gehe nun zur Beschreibung der Thierversuche über, die ich mit diesem Tyrosinäther unternahm.

### A. Versuche an Kaninchen.

#### 1. Subcutane Injection.

Zunächst spritzte ich 3 Kaninchen Vm. und Nm. je 1 gr. der Substanz in je 6 cbem. Wasser gelöst und filtrirt auf mehrere Stellen vertheilt subcutan ein. Merkwürdiger Weise erwies sich die Substanz als intensiv giftig, denn alle 3 Thiere waren am nächsten Tage todt. Der Urin der Thiere enthielt viel Eiweiss und ausgelaugte rothe Blutkörperchen, Cylinder konnte ich nicht darin nachweisen. Die Nieren waren sehr blutreich, die Epithelien der Harnkanälchen verfettet. Der Urin gab nur spurweise Millon'sche Reaction, beim Eindampfen auf ein kleines Volumen schied sich kein Tyrosin aus. Der ganz abgedampfte Urin wurde mit Alkohol extrahirt, der nicht aufgenommene Rückstand auf event. darin enthaltenes Tyrosin untersucht, er löste sich jedoch leicht in Wasser und gab keine Millon'sche Reaction, enthielt also kein Tyrosin. Die alkoholischen Auszüge, die den etwa unverändert ausgeschiedenen Aether hätten enthalten müssen, wurden zur Verseifung desselben mit 3% alkohol. KOH auf dem Wasserbade digerirt, nach dem Ansäuern des in Wasser aufgenommenen Rückstandes schied sich kein Tyrosin aus. Von den 6 gr. injicirten Tyrosinäthers war also Nichts nachweisbar. An den Injectionstellen konnte man schon vor dem Tode ein Knistern, wie bei Hautemphysem, mit der aufgelegten Hand wahrnehmen, es zeigten sich bei der Section gegen handtellergrrosse Höhlen, die keine Flüssigkeit enthielten und intensiv faulig rochen. In der mit heissem Wasser extrahirten Wandung der Höhlen liess sich durch die Millon'sche Reaction kein Tyrosin mehr nachweisen, es war also anscheinend alles resorbirt. Da möglicher Weise die faulige Zerstörung des subcutanen Gewebes durch eine dem Tyrosinäther hartnäckig anhaftende infectiöse Verunreinigung bedingt sein konnte, spritzte ich ihn in dem folgenden Versuche in 3% Carbolsäure gelöst, ein andermal, nachdem ich ihn aus

heissem Alkohol umkrystallisirt, mit einer sorgfältig desinfectirten Spritze ein. Die Höhlen bildeten sich aber trotzdem, nur der faulige Geruch war bis auf ein Minimum verschwunden, und die Kaninchen starben ebenso, wie vorher.

Der Urin dieser Thiere, der viel Eiweiss und granulirte Cylinder enthielt, wurde mehrmals nach der von Baumann angegebenen Methode auf aromatische Oxysäuren untersucht. Der nach Verabreichung von  $7\frac{1}{2}$  gr. gesammelte und eingedampfte Urin wurde mit Alkohol extrahirt, der Alkohol nach dem Abkühlen und Filtriren abgedampft, der in Wasser gelöste Rückstand mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Aether extrahirt. Die Aetherlösungen zeigten eine auffallend starke grügelbe Fluorescenz. Die Aetherrückstände, welche deutliche Millon'sche Reaction gaben, wurden in Wasser gelöst, mit neutralem Bleiacetat gefällt, das Filtrat davon mit basischem Bleiacetat gefällt, der letztere Niederschlag mit verd. Schwefelsäure zersetzt und mit Aether extrahirt. Der nur sehr geringe Aetherrückstand wurde nicht krystallinisch und gelang es mir nicht, irgend welche charakteristische Producte daraus zu gewinnen.

Nur in einem einzigen Falle, in dem ich den mehrfach umkrystallisirten Aether in 3 Dosen à 1 gr. unter strengster Antisepsis subcutan injicirt hatte, blieb das Kaninchen am Leben und bekam keine Abscesse. Der Urin des Thieres war eiweissfrei und gab nur äusserst schwache Millon'sche Reaction.

## 2. Intravenöse Injection.

Die Thiere vertrugen diese viel besser als die subcutane, sie bekamen zwar regelmässig Albuminurie und zahlreiche Harnylinder, indessen gingen die Erscheinungen nach dem Aussetzen der Einspritzungen wieder vorüber. In dem Urin konnte ich nach intravenöser Einspritzung von  $6\frac{1}{2}$  gr. in 5—10% Lösung in Dosen von 1— $1\frac{1}{2}$  gr. weder Tyrosin, noch Oxysäuren, noch auch Phenol nach den bekannten Methoden nachweisen. Das Destillat des mit HCl versetzten Urins gab immer nur minimale Trübung mit Bromwasser,

oder blieb vollkommen klar damit. Das Tyrosin war also auch hier spurlos verschwunden. Auch dem vom Blendermann aufgefundenen Tyrosinhydantoin, das ich in den Aetherauszügen hätte antreffen müssen, begegnete ich niemals. Die Aetherauszüge zeigten nur die auch von ihm in seinem Falle bemerkte starke grüngelbe Fluorescenz.

Jedenfalls muss aus diesen Versuchen indirect geschlossen werden, dass die sonst öfters bei Kaninchen nach Tyrosinfütterung gefundene Vermehrung der aromatischen Oxysäuren und des Phenols einer schon im Darm in Folge von Fäulniss vor sich gehenden Abspaltung ihre Entstehung verdankt und dass die thierischen Gewebe einer solchen Einwirkung auf das Tyrosin nicht fähig sind.

### B. Versuche an Hunden.

Hunde vertragen den Tyrosinäther sowohl subcutan, wie intravenös, sehr gut, letzteres selbst in einmaligen Dosen zu 10 gr. in ca. 60 chem. Wasser gelöst; nur einige Male traten bei subcutaner Application kleine Abscesse ein, die aber schnell heilten. Der Urin dieser Thiere enthielt niemals weder Eiweiss noch Cylinder.

Bei der Untersuchung des Harnes wurde ausser auf die Anwesenheit von Phenol, Oxysäuren etc. auch auf die Möglichkeit Rücksicht genommen, dass das Tyrosin vielleicht in der Weise verändert wird, dass die Amidopropionsäure, analog andern Amidosäuren, in Harnstoff übergeht, der sich an die unveränderte Oxyphenylgruppe anlagert, so dass also ein substituierter Harnstoff entstehen würde.

Für den Nachweis eines solchen Oxyphenylharnstoffes benutzte ich den Urin eines Hundes, dem ich 8,9 gr. Tyrosinäther in täglichen Dosen à 1—2 gr. subcutan injicirte. Der Urin gab jedesmal nur sehr schwache Millon'sche Reaction, reducirte alkal. Cu-Lösung und zeigte eine Rechtsdrehung, die bis zu 0,6% ging, während die Gährungsprobe negativ ausfiel. Die Ursache derselben habe ich nicht weiter verfolgt. Der Urin, der mehrfach auf Phenol untersucht wurde, enthielt nie auch nur eine Spur davon.

Um die Bildung des gewöhnlichen Harnstoffs möglichst zu beschränken und dadurch die Erkennung des supponirten Oxyphenylharnstoffs zu erleichtern, wurde der Hund ausschliesslich mit Brod und Milch ernährt. Der Harn wurde immer frisch, nach Entnahme von etwa dem 10. Theil, den ich zum Nachweise des Phenols benutzte, eingedampft und mit Alkohol extrahirt. Da man die Eigenschaften eines Oxyphenylharnstoffs nicht kennt, so bediente ich mich zum Nachweis desselben einer Methode, welche sich der von Schmiedeberg in seiner Arbeit über die primären Monaminbasen<sup>1)</sup> zur Gewinnung des Aethylharnstoffs angegebenen anschloss, einer Methode, die sich darauf gründet, dass der Aethylharnstoff durch  $\text{HNO}_3$  nicht gefällt wird. Theilt der Oxyphenylharnstoff diese Eigenschaft mit dem Aethylharnstoff, so musste es gelingen, ihn nach der Methode zu gewinnen, wo nicht, so musste ich vorläufig überhaupt darauf verzichten, ihn aus dem Harnstoffgemenge darzustellen.

Die alkoholischen Extracte wurden auf die Hälfte abgedampft und mit fast dem gleichen Volumen Aether versetzt. Nach 6 Stunden wurde die klare Flüssigkeit von dem wässrig harzigen Bodensatz abgossen, filtrirt und der Alkohol-Aether abdestillirt. Der Rückstand (A) wurde zur Entfernung der Oxysäuren mit Aether verrieben und 4mal mit Aether ausgeschüttelt. Beim Abdestilliren des Aethers auf ein kleines Volumen schieden sich Krystalle ab, die unterm Mikroskop lange Nadeln darstellten, welche sich auf Zusatz von  $\text{HNO}_3$  in Geschiebe von flachen, unregelmässigen Tafeln umwandeln (Harnstoff). Die ätherische Mutterlauge davon wird abdestillirt, der letzte Rest an der Luft verdunsten gelassen, der Rückstand giebt starke Millon'sche Reaction. Er wird in wenig kaltem Wasser gelöst, nach dem Klären filtrirt, entfärbt und auf dem Wasserbade eingedampft; der geringe, hellbraun gefärbte Rückstand wird unterm Exsiccator nicht krystallinisch; er wird in einigen Tropfen absol. Alkohols gelöst und mit Benzol bis zur beginnenden bleibenden Trübung ver-

<sup>1)</sup> Archiv für experim. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. VIII.

setzt. Nach 24 Stunden haben sich geringe Mengen kleiner, nadelförmiger Krystalle abgeschieden; die Mutterlauge davon wird abgedampft, der geringe Rückstand wird nicht krystallinisch, löst sich schwer in Wasser, die Lösung reagirt sauer und giebt starke Millon'sche Reaction. Die Krystalle lösen sich leicht in Wasser, die Lösung reagirt auch sauer und giebt starke Millon'sche Reaction. Weitere Untersuchungen konnten der geringen Menge wegen nicht mehr vorgenommen werden, sie langte nicht einmal zur Schmelzpunktbestimmung. Jedenfalls können in dem Urin nur sehr geringe Mengen aromatischer Oxysäuren vorhanden gewesen sein.

Der alkoholisch-ätherische Rückstand (A) wird nach dem Ausschütteln mit Aether und Verdunsten des letzten Aetherrestes mit auf Schnee gekühlter  $\text{HNO}_3$  verrieben, die breiige Masse durch ein Filter von Glaswolle filtrirt, das Filtrat fließt in ein gut gekühltes Gemisch von Wasser und  $\text{BaCO}_3$ . Das Filter mit dem salpetersauren Harnstoff wird so lange mit kaltem absol. Alkohol ausgewaschen, bis das Filtrat fast farblos ist und nicht mehr sauer reagirt. Das Filtrat mit dem  $\text{BaCO}_3$  wird dann auf dem Wasserbade abgedampft und der trockene Rückstand mit absol. Alkohol extrahirt, der nach dem Klären filtrirt und abgedampft wird. Der syrupöse Rückstand, der schwach sauer reagirt und keine Millon'sche Reaction giebt, wird gleich in wenig Wasser gelöst, mit einem Ueberschuss von  $\text{HNO}_3$  versetzt und mit immer neuen Portionen Essigäther ausgeschüttelt, bis sich derselbe nur noch schwach gelblich färbte. Der wässrige, salpetersaure Rückstand wird mit Barytwasser alkalisch gemacht, der Ueberschuss von Ba durch  $\text{CO}_2$  entfernt und das Filtrat mit grossen Portionen Essigäther 2mal ausgeschüttelt. Der Essigäther wird mit wenig Wasser gewaschen, nach dem Klären filtrirt und zunächst auf ein kleines Volumen abdestillirt; der Rest auf dem Wasserbade in einer offenen Schale verdunstet. Der geringe syrupöse Rückstand wird unterm Exsiccator zum Theil krystallinisch; die Krystalle stellen sich unterm Mikroskop als zarte, flache, unregelmässige, meist vierseitige Tafeln dar, die nach Zusatz von  $\text{HNO}_3$  Wetzsteinform annehmen. Da die

harzige Masse selbst nach tagelangem Stehen unterm Exsiccator nur unvollkommen krystallinisch wird, wird sie in wenigen Tropfen Alkohol absol. gelöst und mit Benzol versetzt. Es scheiden sich wenige nadelförmige Krystalle ab, deren Menge zu weiteren Untersuchungen zu gering ist. Selbst wenn dieselben Oxyphenylharnstoff gewesen sein sollten, so waren sie doch nur in so minimalen Mengen vorhanden, dass die Annahme, das Tyrosin werde wesentlich als Oxyphenylharnstoff ausgeschieden, fallen gelassen werden muss.

In den folgenden Versuchen habe ich den Hunden, die vor und während der Versuchszeit gleichmässig mit reinem Fleisch ernährt wurden, den Tyrosinäther direct in die Venen gespritzt. Sie vertrugen ihm, wie schon erwähnt, in Dosen bis zu 10 gr., ohne danach nur die geringsten Erscheinungen zu zeigen; der Urin enthielt weder Eiweiss, noch Cylinder, reducirte nicht und drehte auch die Polarisationsebene nicht. Die Millon'sche Reaction war in dem Urin der nächsten 24 Stunden zwar deutlich nachweisbar, indessen nicht erheblich gegen vorher verstärkt. In 50 cbcm. des Tagesurins liess sich kein Phenol nachweisen. Zur Gewinnung der Oxysäuren wurde der eingedampfte Harn mit Alkohol extrahirt, der in Wasser aufgenommene und mit verd.  $H_2SO_4$  angesäuerte Rückstand mit Aether ausgeschüttelt. Aus dem Aetherrückstand vermochte ich nur ein einziges Mal nach Injection von 10 gr. durch Fällung seiner wässrigen Lösung mit neutralem Bleiacetat, des Filtrats mit basischem Bleiacetat, Zersetzen des Niederschlages mit verdünnter  $H_2SO_4$ , Ausschütteln mit Aether und Auskochen des Aetherrückstandes mit Benzol aus letzterem nach dem Erkalten einige Krystalle einer Substanz zu erhalten, die genau bei  $148^\circ$  schmolz, sich in Wasser leicht löste und starke Millon'sche Reaction gab, danach also für Paraoxyphenylelessigsäure angesprochen werden musste, indessen war die Menge so gering, dass sie vielleicht noch in das Bereich des Normalen fallen konnte. Jedenfalls folgt aus diesen Versuchen, dass auch der Hundeorganismus aus dem Tyrosin kein Phenol und keine Oxysäuren abzuspalten ver-

mag und dass dort, wo sie nach innerlicher Verabreichung auftreten, sie einem Fäulnisprocess im Darm ihre Entstehung verdanken.

Ich benutzte den Harn der Hunde auch zur Entscheidung der von Baas angeregten Hippursäurefrage. Nur in einem Falle schien nach Einspritzung von 10 gr. Tyrosinäther eine geringe Vermehrung der Hippursäure um einige dgr. eingetreten zu sein, während in einem andern weder vor noch nach der Einspritzung die geringsten Spuren von Hippursäure aus dem nach der Schmiedeberg'schen Angabe behandelten Urin krystallisirt erhalten werden konnten, und da ich den letzteren Versuch für den beweisenderen ansehen muss, so scheint es, in Uebereinstimmung mit den Resultaten von Baas, in der That, als ob die Hippursäurebildung mit dem Tyrosin Nichts zu thun hat.

Ich versuchte auch noch durch Fällung des Urins der Reihe nach mit neutralem, mit basischem Bleiacetat und mit Ammoniak Tyrosinderivate zu isoliren, indess kam ich auch damit zu keinem Resultate, so dass ich von einer genauen Beschreibung dieser Versuche absehen will.

Ebensowenig konnte ich aus den Fäces des Hundes Tyrosin oder den unveränderten Tyrosinäther gewinnen, wonach auch eine Ausscheidung desselben auf die Darmoberfläche nicht in Betracht kommen kann.

---

Der Umstand, dass bei gewissen Lebererkrankungen des Menschen, der acuten gelben Leberatrophie, der Phosphorvergiftung, ferner bei manchen acut fieberhaften Erkrankungen, z. B. Variola und Typhus, bei denen man auch an eine durch das Fieber oder die Infection bedingte Functionsstörung der Leber denken könnte, im Harn Tyrosin in selbst grösseren Mengen auftreten kann, ferner die Beobachtung, dass in einigen dieser Fälle der Harnstoff vollständig zu fehlen schien, dessen Synthese in der Leber jetzt wohl allgemein angenommen wird, so dass in diesen Fällen das Tyrosin gewissermassen den Harnstoff ersetzte, legt die Vermuthung nahe, dass unter normalen Verhältnissen in der Leber die Umsetzung des

Tyrosins stattfindet. Ich habe daher in einigen Versuchen auch mein Augenmerk auf die Leber gerichtet. Es war denkbar, dass nach Tyrosineinspritzung entweder das Tyrosin als solches durch die Galle ausgeschieden wird, oder dass sich in ihr Umwandlungsproducte desselben fänden. Vielleicht dürfte gar die Bildung der Cholalsäure, über deren Constitution man noch nichts Bestimmtes weiss, zu dem Tyrosin in Beziehung stehen, eine Vermuthung, für die ich allerdings durchaus keine Anhaltspunkte anzuführen vermag.

Um der Entscheidung dieser Fragen näher zu treten, legte ich einem Hunde eine Gallenfistel an. Nach subcutaner Injection von 6 gr. Tyrosinäther gab die Galle resp. ihr entfärbtes Extract keine Spur von Millon'scher Reaction, es konnte also Tyrosin oder ein näheres Umwandlungsproduct desselben, das noch die aromatische Oxygruppe enthielt, nicht darin enthalten sein.

Ich beabsichtigte dann, quantitative Bestimmungen der Gallensäuren vor und nach Einführung von Tyrosin anzustellen, um zu sehen, ob nicht vielleicht eine Vermehrung der Gallensäuren nach Tyrosineinfuhr statthat. Der Gallenfistelhund bekam indessen intensiven Icterus, es entleerte sich nur ein Theil der Galle nach aussen, so dass ich von der Ausführung des Versuchs an diesem Hunde absehen musste. Wie sich bei der nach einigen Wochen erfolgenden Section herausstellte, hatte der Hund einige grosse Leberabscesse. Von einer Wiederholung des Versuches musste ich aus äusseren Gründen bis auf Weiteres absehen.

Ebenso konnte ich auch bisher zur Entscheidung der Frage, ob das Tyrosin nicht doch unter Zugrundegehen des aromatischen Kernes vollständig in Harnstoff umgewandelt wird, noch keinen Beitrag liefern, doch behalte ich mir diesbezügliche Versuche noch vor. Die Möglichkeit der Umwandlung des Tyrosins in Harnstoff muss schon aus dem Grunde im Auge behalten werden, weil, wie schon bemerkt, das Auftreten von Tyrosin im menschlichen Harn in einigen Fällen mit völligem Fehlen oder doch bedeutender Verminderung des Harnstoffs einherging, so dass man danach das Tyrosin für

eine normale Vorstufe des Harnstoffs halten müsste, dessen Umsetzung bei jenen Lebererkrankungen gestört ist. Ich beabsichtige auch auf einem Umwege dieser Frage näher zu treten. Wie v. Knieriem gefunden hat, geben die Stoffe, die beim Säugethier in Harnstoff verwandelt werden, im Organismus der Vögel Harnsäure. Tritt daher nach Tyrosinfütterung bei Hühnern eine Vermehrung der Harnsäure ein, so ist der Rückschluss gestattet, dass das Tyrosin bei Säugethieren als Harnstoff den Stoffwechsel verlässt.

Fasse ich noch einmal die Resultate obiger Versuche kurz zusammen, so findet man nach Einführung des Tyrosinäthers denselben weder als solchen, noch als Tyrosin im Harn wieder, auch werden aus ihm weder aromatische Oxysäuren, noch Phenol, noch Hippursäure abgespalten; andererseits ist es mir auch nicht gelungen, ein anderes Umwandlungsproduct desselben nachzuweisen, trotzdem ich ihm auf den verschiedensten Wegen nachzugehen mich bemühte. Es wird also, bis weitere Versuche das Gegentheil darthun, in der That angenommen werden müssen, dass das Tyrosin, und mit ihm sein aromatischer Atomcomplex, einer vollständigen Zerstörung im Organismus anheimfällt.

---