

Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln. Über die Beziehung des Oblitins zum Carnitin.

Von
R. Krimberg.

(Der Redaktion zugegangen am 19. Juni 1908.)

Mit dem Namen «Oblitin» hat Kutscher¹⁾ eine organische Base bezeichnet, welche von ihm neben einer größeren Anzahl anderer basischer Körper aus Liebigs Fleischextrakt isoliert worden ist. Unter diesen Körpern nimmt aber das Oblitin insofern eine wichtige Stellung ein, als dasselbe bei der Bearbeitung des Fleischextraktes nach Kutscher stets in größerer Menge erhalten werden kann. Aus der Tatsache, daß das Oblitin bei einigen Tieren auch nach subkutaner Einverleibung in erster Linie sehr heftige und andauernde Durchfälle hervorruft, schlossen Kutscher und Lohmann,²⁾ daß die Base einen sehr starken Erreger der Darmperistaltik darstellt, und knüpften daran sogar, in der Voraussetzung, daß das Oblitin im Organismus schon *intra vitam* vorkommt, weitläufige Betrachtungen darüber, daß im normalen Zustande des Organismus die Muskulatur infolge einer inneren Sekretion dem Blute Oblitin abgeben, welches letzteres dann als physiologischer Erreger der Darmperistaltik auftreten könnte. Für das Chloroplatinat der Base hat Kutscher die Formel $C_{18}H_{40}N_2O_5Cl_6Pt$ und für das Chloroaurat die Formel $C_{18}H_{40}N_2O_5Cl_8Au_2$ berechnet.

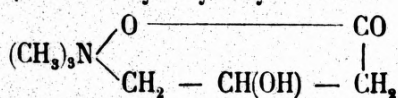
Auf Grund der Beobachtung, daß bei der Einwirkung von Bakterien auf das Oblitin als einziges stickstoffhaltiges Spaltungsprodukt das Novain auftritt, hat schon Kutscher³⁾ selbst die Vermutung ausgesprochen, daß zwischen dem Oblitin und

¹⁾ Zeitschrift f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel, Bd. X, S. 534.

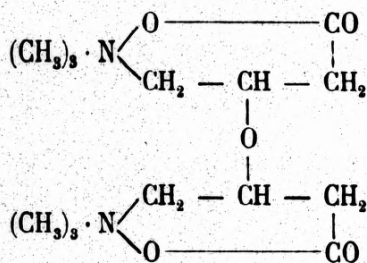
²⁾ Pflügers Archiv f. Physiologie, Bd. CXIV, S. 558.

³⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLVIII, S. 331, und Bd. XLIX, S. 49.

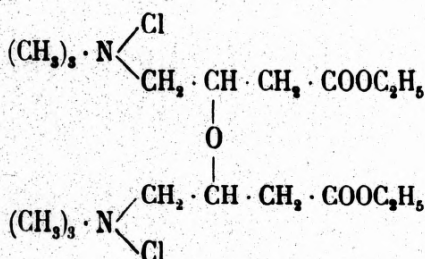
dem Novain ein engerer Zusammenhang besteht, und daß im Oblitin zwei miteinander verkuppelte Novainreste enthalten sein müssen. Da nun aber das Novain, wie ich unlängst gezeigt habe,¹⁾ mit dem Carnitin identisch ist, so würde die Äußerung Kutschers soviel bedeuten, daß im Oblitinmolekül zwei verkuppelte Carnitinreste enthalten sind. Bekanntlich stellt aber das Carnitin ein γ -Trimethoxybutyrobetain



dar,²⁾ und will man sich also vorstellen, daß in einem Körper zwei Carnitinreste miteinander verbunden sind, so ist wohl die einfachste denkbare Bildungsart eines solchen Körpers diejenige, bei welcher der Austritt von einem Molekül Wasser aus den Hydroxylen zweier Carnitinmoleküle angenommen wird. Es würde sich in diesem Fall das «Dicarnitin»



bilden, ganz ähnlich wie zwei Moleküle Glykolsäure durch Wasserausscheidung aus den alkoholischen Hydroxylen die Diglykolsäure liefern. Denkt man sich nun aber weiter, daß gleichzeitig mit der Bildung des Dicarnitins die Bedingungen zur Bildung eines Äthylesters vorhanden sind, so könnte aus dem Carnitin zuletzt ein Körper entstehen, welchen man als Dicarnitindiäthylester bezeichnen müßte, und dessen Chlorhydrat die Konstitution



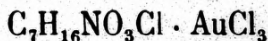
¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LV, S. 466.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LIII, S. 525.

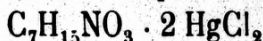
besäße. Das Chloroplatinat dieses Körpers hätte dann die Zusammensetzung $C_{18}H_{38}N_2O_5Cl_6Pt$ und würde sich also von der von Kutscher angegebenen Zusammensetzung des Oblitiplatinates nur durch den Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheiden.

Bei der Bearbeitung des Fleischextraktes nach der Methode von Kutscher, nämlich unmittelbar vor der Ausfällung des Filtrates der Silberverbindungen ¹⁾ mit gesättigter alkoholischer Sublimatlösung, wird die alkalische Flüssigkeit bis zur Sirupdicke eingengt, der Sirup mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert und mit absolutem Alkohol versetzt, bis sich dabei der aus anorganischen Salzen bestehende krystallinische Niederschlag noch vermehrt. Nach der Entfernung des Niederschlages wird nun das stark saure Filtrat samt dem Waschkohol auf dem Wasserbade eingengt, um mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung gefällt zu werden. Es ist also auf Grund der oben angegebenen Konstitution des Carnitins die Vermutung zulässig, daß vielleicht beim Einengen einer stark sauren alkoholischen Carnitinlösung zuerst sich das Dicarnitin bilden wird, welches dann weiter in den Diäthylester übergeht. Um diese Möglichkeit zu prüfen, wurde versucht, aus dem Carnitin bei den soeben angeführten Bedingungen das Oblitin zu gewinnen, was auch tatsächlich gelang.

0,70 g analysenreines Carnitingoldchlorid.



und 1,40 g ebensolches Carnitinquecksilberchlorid



wurden mit Schwefelwasserstoff zersetzt, die beiden Filtrate samt den Waschwässern vereinigt, und die stark saure Flüssigkeit in einer Schale auf dem Wasserbade stark eingengt. Der Rückstand wurde mit verhältnismäßig viel 96%igem Alkohol versetzt, und die alkoholische Lösung von neuem eingengt. Das Eindampfen wurde noch zweimal mit frischem Alkohol und unter Hinzufügung einiger Tropfen konzentrierter Salzsäure wiederholt. Der trockne Rückstand wurde in wenig

¹⁾ Zeitschrift f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel, Bd. X, S. 532.

Alkohol gelöst, und die Lösung mit alkoholischer Platinchlorwasserstoffsäure ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und aus heißem Wasser umkrystallisiert. Die erhaltene Substanz war leicht löslich in heißem, dagegen schwer löslich in kaltem Wasser. Bekanntlich entsprechen diese Löslichkeitsverhältnisse dem Chloroplatinate des Oblitins,¹⁾ während das Carnitinchloroplatinat sogar in kaltem Wasser äußerst leicht löslich ist.²⁾ Bei langsamem Erkalten der heißen wässerigen Lösung schieden sich orangefarbene teilweise zusammen gewachsene Blättchen resp. Täfelchen und sehr feine Nadelchen aus. Abgesaugt und mit Wasser gewaschen wog diese Krystallfraktion 0,47 g. Ein Teil der Krystalle wurde zerrieben, bei 110° getrocknet und analysiert. Der Prozentgehalt der Substanz an Platin stimmte für das Oblitinchloroplatinat von der Zusammensetzung $C_{18}H_{38}N_2O_5Cl_6Pt$.

0,2492 g Substanz hinterließen nach dem Glühen in einem Porzellan- tiegel 0,0621 g Platin.

Gefunden:

Pt = 24,92 %.

Berechnet für $C_{18}H_{38}N_2O_5Cl_6Pt$:

Pt = 25,30 %.³⁾

Die Mutterlauge von der ersten Krystallfraktion wurde stark eingengt, der ausgeschiedene feinkrystallinische Nieder- schlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Noch einmal aus heißem Wasser umkrystallisiert, stellte die erhaltene zweite Fraktion dünne orangefarbene Blättchen dar, welche bedeutend heller als die Krystalle der Hauptfraktion gefärbt waren und 0,04 g wogen. Die zweite Fraktion wurde mit dem nach der Platinbestimmung hinterbliebenen Rest der ersten Fraktion ver- einigt, die Substanz zerrieben, bei 110° getrocknet und zur Bestimmung des Kohlenstoffs und Wasserstoffs verwandt. Die analysierte Substanz schmolz bei 220—222° unter Zersetzung.⁴⁾

¹⁾ Ebendas., S. 534.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLV, S. 328.

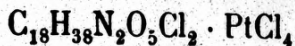
³⁾ Das Carnitinchloroplatinat $C_{14}H_{33}N_2O_6Cl_6Pt$ enthält 26,62 % Pt.

⁴⁾ Ein von mir früher dargestelltes Präparat des Oblitinchloro- platinates (Diese Zeitschrift, Bd. LV, S. 472) zersetzte sich sogar schon bei 216—217°, während nach Kutscher (Zeitschrift f. Untersuch. d. Nah- rungs- und Genußmittel, Bd. X, S. 534) das Oblitinplatinat sich scharf bei 230° zersetzen soll. Da das Carnitinchloroplatinat ebenfalls bei 214—218°

0,2506 g Substanz, mit gepulvertem Bleichromat bedeckt und in einem Rohr, welches mit einer Mischung von Kupferoxyd und Bleichromat gefüllt war, mit vorgelegter Kupfer- und Silberspirale verbrannt, gaben 0,2530 g CO₂ und 0,1169 g H₂O.

Gefunden:	Berechnet für C ₁₈ H ₃₈ N ₂ O ₅ Cl ₂ Pt:
C = 27,53 %	C = 28,06 %
H = 5,22 %	H = 4,98 % ¹⁾

Die angeführten Analysen sowohl wie die Schwerlöslichkeit des Platinsalzes der aus dem Carnitin erhaltenen Base in kaltem Wasser zeigen somit, daß wir es hier mit dem von Kutscher beschriebenen Oblitin zu tun haben. Zieht man aber weiter auch das Verfahren, nach welchem die Base dargestellt worden ist, in Betracht, so ist wohl kaum zu bezweifeln, daß das Oblitin ein Derivat des Carnitins ist, indem es den Diäthylester des Dicarnitins von der oben angegebenen Konstitution darstellt. Ich hoffe, daß es mir dereinst gelingen wird, auch das Zwischenprodukt, das Dicarnitin selbst, zu isolieren und eingehend zu charakterisieren. Es muß aber endlich noch darauf hingewiesen werden, daß auf Grund der Konstitutionsformel die richtige Zusammensetzung des Oblitinchloroplatinates



und die des Chloroaurates C₁₈H₃₈N₂O₅Cl₂ · 2AuCl₃ sein muß.

Da das Oblitin sich äußerst leicht beim Eindampfen einer sauren äthylalkoholischen Carnitinlösung auf dem Wasserbade bildet, und da bei der Bearbeitung des Fleischextraktes nach der Methode von Kutscher die Bedingungen zu solcher Oblitinbildung aus dem Carnitin, wie schon oben angegeben, vorhanden sind, so liegt natürlich kein Grund vor, anzunehmen, daß das Oblitin im Fleischextrakte als präformierter Bestandteil desselben enthalten ist. Es ist dagegen klar, daß das Oblitin ein von Kutscher erhaltenes, aus dem Carnitin (resp. dem Novain) entstandenes künstliches Produkt darstellt. Dadurch

unter Zersetzung schmilzt (Diese Zeitschrift, Bd. XLV, S. 328), so können die Zersetzungspunkte der Chloroplatinate zur Differenzierung des Oblitins vom Carnitin natürlich nicht herbeigezogen werden.

¹⁾ Das Carnitinchloroplatinat C₁₄H₃₅N₂O₆Cl₆Pt enthält 22,96 % C und 4,40 % H.

erklärt sich auch, wenigstens zum Teil, die Tatsache, daß die Ausbeute an Carnitin bei der Bearbeitung des Fleischextraktes nach Kutscher, wie ich schon vor kurzem hingewiesen habe,¹⁾ dem wirklichen Gehalt des Fleischextraktes an dieser Base bei weitem nicht entspricht. Es wäre aber im Gegenteil die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß im sauer reagierenden Fleischextrakte, wie es zum Beispiel das käufliche ist, das Dicarnitin vorkommt.

In meiner letzten Arbeit²⁾ habe ich auf die Wahrscheinlichkeit hingewiesen, daß das von Kutscher aufgefundene Neosin vielleicht weder in frischem Rindfleisch noch sogar in tadellosem Liebig's Fleischextrakt als präformierter Bestandteil vorhanden ist, und daß es ein aus anderen im Fleischextrakte enthaltenen Substanzen durch Einwirkung von Salzsäure entstandenes Produkt darstellen könnte. Durch den Nachweis einer leichten Umwandlung des Carnitins in Oblitin unter Berücksichtigung der in der Methode von Kutscher vorgeschriebenen Bedingungen hat nun diese Äußerung eine wichtige Stütze erhalten. Aus dieser Beobachtung kann man aber jetzt noch weitere Konsequenzen ziehen. Es muß nämlich darauf hingewiesen werden, daß es augenblicklich für keinen der Körper, welche bei der Bearbeitung des Fleischextraktes nach Kutscher aus dem Filtrate der Silberverbindungen³⁾ isoliert worden sind, das Carnitin resp. das Novain natürlich ausgenommen, die absolute Garantie vorhanden ist, daß diese Körper in tadellosem Fleischextrakte als präformierte Bestandteile desselben vorkommen, und daß sie nicht künstliche, bei der Arbeit entstandene Produkte sind. Außer dem Neosin sind es in erster Linie das Carnomuscarin, das Neurin und das Histidin diejenigen Körper, deren Vorkommen im Fleischextrakte am meisten Zweifel zu erregen imstande ist.

Zum Schluß möchte ich mir noch erlauben, einige Vermutungen auszusprechen, welche aber wohl erst dann eine sicherere Basis erhalten würden, wenn die β -Stellung der Hydroxylgruppe

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LV, S. 479.

²⁾ Ebendas., S. 480.

³⁾ Zeitschrift f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel, Bd. X, S. 532.

im Carnitinmolekül außer jedem Zweifel wäre.¹⁾ Es handelt sich nämlich um die Frage über die Entstehungsweise des Carnitins im Organismus und über seine Bedeutung im Stoffwechsel sowohl bei normalen als bei pathologischen Zuständen. Was zuerst die Bildung des Carnitins im Organismus anbelangt, so liegt der Gedanke am nächsten, daß dieselbe sich auf synthetischem Wege vollzieht, wobei der eine Baustein, wenn auch vielleicht kein direkter, die β -Oxybuttersäure sein könnte. Nimmt man dieses an, so folgt daraus weiter, daß der Organismus auch im normalen Zustande β -Oxybuttersäure produziert, welche aber sofort fast gänzlich zur Synthese des Carnitins verwandt wird. Das letztere könnte nun z. B. in der Form von «Dicarnitin» durch den Harn zur Ausscheidung gelangen, oder aber es könnte auch im Organismus zurückbleiben, um als Muttersubstanz zur Bildung des Cholins und dann weiter zum Aufbau der Lecithine zu dienen.²⁾ Das Auftreten der β -Oxybuttersäure und ihrer Oxydationsprodukte im Harn bei Diabetes und einigen anderen abnormen Zuständen könnte man aber erklären entweder dadurch, daß in diesen Fällen dem Organismus die Fähigkeit abhanden geht, bei fort-dauerndem Oxydationsvermögen der Gewebe die Synthese des

¹⁾ Außer der Tatsache, daß gerade die β -Oxybuttersäure im Organismus vorkommt, spricht für die Anwesenheit dieser Oxysäure im Carnitinmolekül resp. für die β -Stellung des Hydroxyls in demselben noch der Umstand, daß das Carnitin gleich der im Organismus aufgefundenen β -Oxybuttersäure linksdrehend ist.

²⁾ In einer früheren Arbeit (Diese Zeitschrift, Bd. XLVIII, S. 417) habe ich angegeben, daß das Carnitin in frischem Rindfleisch in solcher Quantität enthalten ist, daß es daraus jedenfalls ohne größere Mühe erhalten werden kann. Spätere Beobachtungen haben mich jedoch zu der Vermutung veranlaßt, daß die Menge des in frischem Fleisch enthaltenen Carnitins eine viel bedeutendere sein muß und daß die von mir damals erhaltene kleinere Ausbeute auf den Mangel an einer passenden Methode zur Isolierung und Reinigung des Carnitins, über welche ich im Anfang noch nicht verfügte, zurückzuführen ist. Da die Muskulatur das verbreitetste Gewebe des Organismus darstellt, so müßten die Mengen der im normalen Zustande produzierbaren β -Oxybuttersäure, falls die letztere zum Aufbau des Carnitins verwertet wird, recht bedeutende sein. Außerdem wäre ja die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß auch einige andere Organe Carnitin enthalten.

Carnitins zu realisieren, oder dadurch, daß die Produktion der β -Oxybuttersäure bei diesen Zuständen in solchem Grade gesteigert ist, daß die Quantität der basischen Komponente, welche der Organismus zur Carnitinbildung stellen kann, nicht ausreicht, um die produzierte Säure zu binden. Ich hoffe, daß es mir dereinst, nach Herbeischaffung von experimentellem Material gelingen wird, auf diese Fragen und speziell auf die Frage über die vermutliche Rolle des Carnitins bei der Acetonkörperausscheidung eingehender zurückzukommen.

Heidelberg, im Juni 1908.
