

Über das Verhalten von 3-5-Dijod-l-tyrosin und 3-5-Dijod-r-tyrosin im tierischen Organismus.

Vorläufige Mitteilung.

Von

Adolf Oswald.

(Aus dem agritektur-chemischen Laboratorium des eidgen. Polytechnikums in Zürich.)
(Der Redaktion zugegangen am 6. September 1909.)

In dem unter dem heutigen Datum vom Buchhändler mir zugegangenen Heft 4 5 des LXI. Bandes dieser Zeitschrift finde ich S. 405 eine Arbeit von Abderhalden und Slavu «Über die Ausscheidung des in Form von 3-5-Dijod-l-tyrosin usw. in den Organismus des Hundes eingeführten Jods». Da diese Abhandlung ein Thema betrifft, mit dessen Bearbeitung ich gemäß einer Mitteilung in einer Ende vorigen Jahres erschienenen Arbeit¹⁾ seit nunmehr einem Jahr beschäftigt bin, und teilweise Resultate enthält, zu denen ich auch gelangt bin, so liegt es mir daran, dieselben sogleich in aller Kürze mitzuteilen, indem ich die nähere Darlegung für eine ausführliche Mitteilung verspare, zu deren Abfassung ich sogleich schreiten werde und worin ich auch den Zweck solcher Untersuchungen und die mich leitenden Gesichtspunkte auseinandersetzen werde.

Ich habe größere Mengen 3-5-Dijod-l-tyrosin und 3-5-Dijod-r-tyrosin Kaninchen verfüttert. Die Tiere erhielten täglich 1—2 g in 2 Portionen per os verabreicht. Leider gingen die Tiere fast regelmäßig nach 10—12 Tagen ein und verweigerten meist nach 5 oder 6 Tagen jede Nahrung. Es gelang jedoch, jedesmal 10—12 g Dijodtyrosin einzuführen. Urin und Kot

¹⁾ Ad. Oswald, Neue Beiträge zur Kenntnis der Bindung des Jods im Jodthyreoglobulin nebst einigen Bemerkungen über das Jodothyrin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. LX, S. 115 (1908).

wurden gesammelt und in beiden zusammen annähernd die eingeführte Menge Jod wieder gewonnen. Nähere Beachtung wurde der Art, in welcher das Jod ausgeschieden wird, geschenkt. Die Resultate stimmten unter sich in allen Versuchen überein. Ich beschränke mich hier auf die Anführung folgenden, des einzigen bisher vollständig durchgeführten Versuches.

Ein Kaninchen hatte 10 g 3-5-Dijod-l-tyrosin (= 5,86 g Jod) zugeführt bekommen. Der unter Toluol aufbewahrte Urin, 1457 ccm betragend, enthielt 5,0617 g Jod. Nachdem er mit Essigsäure neutralisiert worden war, wurde er mit Silbernitrat versetzt, so lange sich noch ein Niederschlag bildete. Auf Zusatz geringer Mengen verdünnten Ammoniaks nahm dessen Menge noch zu, es wurde daher abwechselnd von beiden Reagenzien vorsichtig zugesetzt, bis keine Fällung mehr erfolgte. Der Silberniederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen (Filtrat + Waschwasser = Filtrat A) und darauf in ausgekochter verdünnter Salpetersäure gelöst. Das unlösliche Chlor- und Jodsilber wurde abgesaugt und das hellgelbe Filtrat mit Ammoniak versetzt, wobei ein schneeweißer, flockiger Niederschlag entstand. Mit dem Zusatz von Ammoniak wurde solange fortgeföhren, bis sich kein Niederschlag mehr bildete. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen (Filtrat + Waschwasser = Filtrat B), darauf in Wasser aufgeschwemmt, mit Schwefelwasserstoff zersetzt und das Schwefelsilber entfernt. In einem aliquoten Teil der hellgelben Lösung (ich bezeichne diese Fraktion als Silberniederschlag) wurde das Jod quantitativ bestimmt. Ebenso wurden Filtrat A und B entsilbert und in einem aliquoten Teil derselben eine quantitative Jodbestimmung vorgenommen. Die Resultate der Jodbestimmung sind folgende:

	Gesamteinfuhr =	5,866 g Jod.	
Im Urin insgesamt wiedergefunden		5,0617 g Jod	
im Silberniederschlag gefunden	2,6806 g Jod		
> Filtrat A gefunden	0,0101 » »		
> » B »	0,0099 » »		
	Total	2,7006 g Jod	2,7006 g Jod
		Ionisiertes Jod	2,3611 g.

Es wurden somit von den 5,0617 g im Urin ausgeschiedenen Jods 2,7006 g in organischer Form gefunden, während 2,3611 g in ionisiertem Zustande zugegen waren. Mithin sind rund 46 % des im 3-5-Dijod-l-tyrosin enthaltenen Jods im Organismus aus seiner organischen Bindung losgelöst worden.¹⁾

Andere Versuche gaben alle eine Abspaltung von 45 bis 50 % Jod. Aus den angeführten Beobachtungen ergibt sich des weiteren, daß das organisch gebundene Jod im Harn durch Silbernitrat so gut wie quantitativ sich ausfällen läßt, da von den 2,7 g Jod nur 20 mg der Fällung entgingen.

Die gelbe vom Silber durch Schwefelwasserstoff und von letzterem durch Durchleitung eines Luftstromes befreite, die organischen Jodverbindungen enthaltende Lösung hatte beim Stehen bei Zimmerwärme schon nach wenigen Stunden ca. 1—2 mm lange Nadeln abgesetzt. Sie wurden abfiltriert und aus ammoniakalischem Wasser durch Essigsäurezusatz umkrystallisiert. Sie waren rein weiß, enthielten 58,30 % Jod und schmolzen bei 204° (unkorr.). Sie bestanden somit aus unverändertem 3-5-Dijod-l-tyrosin.

Die von der Krystallausscheidung abfiltrierte, auf Lackmus stark sauer reagierende Lösung wurde mit Essigester ausgeschüttelt, in welchen reichlich Substanz überging, kenntlich an der hellbraunen Farbe, die er annahm. Beim Eindunsten des Essigesters blieb ein brauner Sirup zurück, der im Verlauf von 14 Tagen im Exsikkator sich ganz mit Krystallen durchsetzte. Durch Kochen mit Tierkohle konnten die Krystalle in rein weißem Zustande erhalten werden. Sie stellten 2 mm lange Nadeln dar, enthielten viel organisch gebundenes Jod, waren in starkem Alkohol leicht löslich, wenig löslich in Äther und Benzol, schwer löslich in kaltem Wasser, leicht in warmem, löslich in Alkalien und daraus fällbar durch Säuren. Sie sintern bei 71° und schmelzen nicht scharf bei 74—75° (unkorr.). Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser und Alkohol und nochmaligem Kochen mit Tierkohle verhielt sich der Schmelz-

¹⁾ Ich verwerte zu dieser Berechnung bloß die im Urin ausgeschiedene Jodmenge.

punkt gleich. Die Substanz reagiert in wässriger Lösung sauer. Die Ergebnisse der Elementaranalyse sollen später in der ausführlichen Darlegung publiziert werden.

Die vom Essigester getrennte Lösung wurde auf dem Wasserbade bei gelinder Wärme bis zum dünnflüssigen Sirup eindunsten gelassen. Beim weiteren Einengen bei Zimmerwärme im Vakuumexsikkator bildeten sich verschiedene Kristallfraktionen. Eine erste hatte das Aussehen von 3-5-Dijod-l-tyrosin, enthielt viel organisch gebundenes Jod und schmolz nach Umkrystallisierung aus heißem Alkohol bei 204° (unkorr.). Eine zweite, später sich abscheidende bestand aus schneeweißen Schuppen und enthielt ebenfalls reichlich organisch gebundenes Jod. Leider verwandelte sie sich, nachdem sie in feuchtem Zustande keine Neigung zur Veränderung gezeigt hatte, welche das Ergreifen irgend welcher besonderen Maßnahme für angezeigt hätte erscheinen lassen, nachdem sie im Exsikkator trocken geworden war, in wenigen Stunden, über die Mittagszeit, in eine schwarze teerartige Masse.

Bei einer späteren Darstelluug konnte ich aus der Essigesterfraktion außer der schon erwähnten Substanz eine zweite, aus langen Nadeln, alkohol- und acetonlösliche Substanz vom konstanten Schmelzpunkt von 95° gewinnen, die ebenfalls sehr jodreich war, deren Menge jedoch zu einer Analyse nicht ausreichte.

Wir ersehen aus dem Mitgeteilten, daß beim Durchgang des 3-5-Dijod-l-tyrosins durch den Organismus des Kaninchens ca. 50 % des darin organisch gebundenen Jods in ionisierten Zustand übergehen. Unter den aus dem Urin darstellbaren organischen Jodverbindungen wurden gefunden unverändertes 3-5-Dijod-l-tyrosin, eine bei 75° schmelzende Säure, eine ebensolche bei 95° schmelzende und eine sehr leicht sich zersetzende, ebenfalls sauer reagierende Substanz. Die Lichtunbeständigkeit macht es wahrscheinlich, daß wir es mit einem relativ einfachen, im Benzolkern jodierten Phenolkörper zu tun haben. Ich behalte mir vor, diese Substanzen näher zu charakterisieren, sowie den Abbau des Dijod-tyrosins im Organismus weiter zu verfolgen. Ich füge außerdem

an, daß ich verschiedene Substitutionsprodukte, wie Benzoyl-, Naphthalinsulfo- und Benzolsulfo- und andere Derivate des Dijodtyrosins in den Kreis meiner Untersuchungen gezogen habe.

Ich bemerke noch, daß bei Verabreichung von 3-5-Dijod-r-tyrosin die Resultate sich ziemlich ähnlich verhalten; bloß daß dort eine viel geringere Menge von Jod in den Urin übergeht. In einem, bisher allerdings einzigen Versuch, waren von den mit 10 g eingeführten 5,86 g Jod nur 2,46 g im Urin erschienen, während von der gleichen, in Form der linksdrehenden Verbindung eingeführten Jodmenge, wie berichtet, 5,06 g Jod ausgeschieden wurden. Ob dies mit der geringen Wasserlöslichkeit der Racemverbindung gegenüber dem l-Derivat¹⁾ in Zusammenhang zu bringen ist, soll noch entschieden werden. Ca. 50% des im Harn ausgeschiedenen Jodes waren in ionisierter Form.

Gleiche Versuche sind auch am Hunde angestellt worden. Da hier die Zufuhr der Jodsubstanz nicht Störungen hervorruft, wie sie beim Kaninchen regelmäßig auftreten, so habe ich mich in neueren Versuchen ausschließlich auf die Verwendung von Hunden beschränkt.

Zürich, 4. September 1909.

¹⁾ Vergl. Ad. Oswald. Einiges über 3-5-Dijodtyrosin und seine Darstellung. Diese Zeitschrift, Bd. LIX, S. 320 (1909).