

# Über den Abbau des Dijodtyrosins im tierischen Organismus.

Von  
Adolf Oswald.

(Aus dem agritektur-chemischen Laboratorium des Eidgenössischen Polytechnikums  
in Zürich.)

(Der Redaktion zugegangen am 30. Januar 1910.)

Tyrosin und das ihm nahe verwandte Phenylalanin werden im Organismus glatt zu den Endprodukten des Stoffwechsels, Wasser, Kohlensäure und Harnstoff, verbrannt, während die ihnen homologen nicht amidierten Verbindungen, p-Oxyphenylpropionsäure (Hydro-p-cumarsäure) und Phenylpropionsäure, nicht dem gleichen Schicksale anheimfallen. Die Phenylpropionsäure wird bloß zu Benzoessäure oxydiert, welche dann mit Glykokoll gepaart als Hippursäure im Harn erscheint. Die Hydro-p-cumarsäure verläßt zum großen Teil unverändert den Organismus, zum Teil geht sie in p-Oxybenzoessäure über und wird, gepaart mit Glykokoll, als p-Oxybenzursäure ausgeschieden. Außerdem ist bekannt, daß weder Phenylpropionsäure noch Hydro-p-cumarsäure im Organismus des Alkaptonurikers in Homogentisinsäure übergeht. Die Amidierung der Seitenkette (am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom) scheint somit für den Abbau der beiden erwähnten aromatischen Eiweißspaltkörper in den Geweben maßgebend zu sein, um so mehr als auch andere nicht amidierte analoge Verbindungen im Gegensatz zu den amidierten und hydroxylierten nicht verbrannt werden.<sup>1)</sup>

Die Bedeutung, welche die Aminogruppe für den Abbau der Aminosäuren besitzt, erhellt auch aus einer anderen Art von Beobachtung. Ist die Aminogruppe nicht endständig, sondern

<sup>1)</sup> F. Knoop, Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper. Hofmeisters Beiträge, Bd. VI. S. 150 (1904). und Ders. Habilitationsschrift, Freiburg (1904).

ihre Wasserstoffatome durch im Organismus nicht abtrennbare Radikale ersetzt, so passieren die Aminosäuren den Organismus unverändert. So werden die Benzoylverbindungen unverändert ausgeschieden,<sup>1)</sup> und ebenso scheint das Tyrosinhydantoin einem älteren Befunde zufolge<sup>2)</sup> schwer angreifbar zu sein. Es sind diese Beobachtungen gewissermaßen das Gegenstück zu den erstangeführten.

Auch der Hydroxylgruppe scheint eine gewisse Bedeutung für den Abbau des Tyrosins innezuwohnen, denn nach einer ebenfalls älteren Beobachtung<sup>3)</sup> scheint die Ätherschwefelsäureverbindung sich schwer abzubauen zu lassen.

Den weiteren Abbau der Aminosäuren und speziell auch der beiden erwähnten zyklischen kennen wir nicht nach Beobachtungen am Gesunden. Wir sind ganz auf solche an der unter dem Namen der Alkaptonurie bekannten Stoffwechsellanomalie angewiesen. Lassen sie sich auf den gesunden Menschen übertragen, so scheint die Aminosäure zu einer Ketsäure oxydiert zu werden<sup>4)</sup> und diese, nachdem der Kern sich doppelt hydroxyliert hat, in die Essigsäureverbindung (Homogentisinsäure) überzugehen. Wie nun aber das Schicksal der Homogentisinsäure sich gestaltet, darüber wissen wir zunächst noch nichts. Neubauer nimmt an, daß das Ringsystem sich in Acetonkörper auflöst.

So sehr die Fortschritte, die uns die Einsicht in das Verhalten der Alkaptonurie gewährt, zu begrüßen sind, so liegt es doch in unserem Bestreben, unsere Vorstellungen über den Abbau nicht einzig aus einer Stoffwechsellanomalie, über deren nähere Art und Ausdehnung wir doch nichts Genaueres wissen, zu gestalten, sondern nach Beobachtungen am gesunden Men-

<sup>1)</sup> A. Magnus-Levy, Über das Verhalten benzoylierter Aminosäuren im Organismus, Bioch. Zeitschrift, Bd. VI, S. 514 (1907).

<sup>2)</sup> H. Blendermann, Beiträge zur Kenntnis der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus, Diese Zeitschrift, Bd. VI, S. 234 (1882).

<sup>3)</sup> C. Schotten, Über das Verhalten des Tyrosins und der aromatischen Oxyssäuren im Organismus, Diese Zeitschrift, Bd. VII, S. 23 (1882).

<sup>4)</sup> O. Neubauer, Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, Bd. XCIV S. 211 (1909).

schen zu formen. Es geschieht dies um so mehr, als eben doch immer noch die große Lücke besteht, daß beim Gesunden Homogentisinsäure nie gefunden worden ist.<sup>1)</sup> Jeder Versuch, unsere Kenntnis von dem Abbau des Tyrosins zu fördern, muß daher willkommen sein.

Unter diesem Gesichtspunkte sind folgende Versuche angestellt worden. Es sollte geprüft werden, ob durch Einführung von Jod in das Ringsystem das Tyrosin resistenter wird gegen die Angriffe des Körpers und Zwischenprodukte des Abbaues erhältlich seien, aus welchen sich Schlüsse über die Art der Abtragung ergeben würden. Freilich war von vornherein mit der Schwierigkeit zu rechnen, daß eventuell im Benzolkern jodierte, hydroxylierte Abbauprodukte jedenfalls leicht zersetzliche und unbeständige Substanzen sein müßten.<sup>2)</sup>

Ich wählte zu meinen Versuchen das Dijodtyrosin und zwar das optisch aktive (I), wie die Racemform.

Einen interessanten Beitrag zu der uns beschäftigenden Frage liefert eine Beobachtung von Abderhalden, Bloch und Rona,<sup>3)</sup> wonach eine Zufuhr von Dijodtyrosin beim Alkaptonuriker keine vermehrte Ausscheidung von Homogentisinsäure zur Folge hat. Wie diese Erscheinung zu deuten ist, bleibt einstweilen noch unsicher. Wir möchten nur bemerken, daß daraus jedenfalls nicht geschlossen werden darf, daß die Homogentisinsäurestufe überhaupt nicht erreicht wird: Es liegt der Annahme nichts im Wege, daß intermediär eine Dijodhomogentisinsäure entsteht, die als leicht oxydierbare Verbindung auch im Organismus des Alkaptonurikers zerfällt. Anderseits werden wir sehen, daß im Organismus ein sehr beträchtlicher Teil des Jods aus dem Dijodtyrosin abgespalten wird.

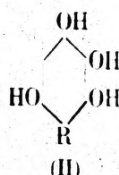
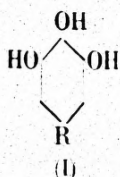
---

<sup>1)</sup> Vgl. hierüber mein Lehrbuch der chemischen Pathologie, Leipzig, Veit & Co., S. 425 (1907).

<sup>2)</sup> Einen Fütterungsversuch mit Dibromtyrosin hat seiner Zeit Schotten (loc. cit.) in Aussicht gestellt. Jedoch scheint nichts hierüber publiziert worden zu sein.

<sup>3)</sup> E. Abderhalden, B. Bloch und P. Rona, Abbau einiger Di-peptide des Tyrosins und Phenylalanins bei einem Falle von Alkaptonurie. Diese Zeitschrift, Bd. LII, S. 435 (1907).

Da es sich dabei um einen hydrolytischen Prozeß handelt,<sup>1)</sup> so dürfte daraus ein im Ring dreifach hydroxylierter Körper (I), oder, wenn wir den Vorstellungen Neubauers Rechnung tragen, und der Übergang in die Homogentisinsäure überhaupt noch erfolgt, ein vierfach hydroxylierter Kern (II) entstehen. Auch dieser Körper wäre jedenfalls sehr unbeständig und dürfte alsbald zerfallen.



Ich gehe nun zur Besprechung meiner Versuche über. Sie sind alle an Kaninchen angestellt.<sup>2)</sup> Eine vorläufige Mitteilung hat schon und zwar aus Gründen, die dort einzusehen sind, in dieser Zeitschrift<sup>3)</sup> stattgefunden.

### Versuch I.

Ein Kaninchen, 4000 g schwer, erhielt täglich in zwei Portionen 2 g Dijod-l-tyrosin, vermischt mit gekochten Rüben und Kohl, außerdem Milch und Wasser in genügender Menge verabreicht. Da das Dijodtyrosin sauer reagiert, wurde 0,5 – 1,0 g doppelkohlensaures Natron zugefügt. Schon am 6. Tage verweigerte das Tier, ohne irgend welche sonstige Krankheitsmerkmale zu zeigen, jede Nahrung und war zu weiterer Nahrungsaufnahme nicht zu bewegen. Von einer gewaltsamen Zufuhr per Sonde wurde absichtlich abgesehen. Am 11. Tage ging das Tier ein. Die Sektion ergab eine intensive Hyperämie der

<sup>1)</sup> Ad. Oswald, Über die Einwirkung des Trypsins auf 3-5-Dijod-tyrosin. Diese Zeitschrift, Bd. LXII, S. 432 (1909).

<sup>2)</sup> Die Fütterungsversuche sind im pharmakologischen Institut ausgeführt worden, deren Tierkäfige mir Herr Prof. Cloetta in bereitwilligster Weise zur Verfügung gestellt hat, wofür ich ihm auch an dieser Stelle bestens danke.

<sup>3)</sup> Ad. Oswald, Über das Verhalten von 3-5-Dijod-l-tyrosin und 3-5-Dijod-r-tyrosin im tierischen Organismus. Diese Zeitschrift, Bd. LXII, S. 399 (1909).



Dünndarmschleimhaut und die Gegenwart von viel Schleim im Dünndarm, sonst nichts. Speziell waren die Nieren intakt.

Die Daten über den Harn (Menge, Reaktion sowie Jodgehalt) sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Der Harn wurde unter Toluol konserviert.

Übersichtstabelle.

Datum	Versuchstag	Einnahmen	Urin		Körpergewicht g	Im Harn kommt vor
			Menge ccm	Reaktion		
26. I. 09	I.	2 g Dijodtyrosin.	—	sauer	4000	
27. "	II.	"	177	alkal.		Jodid und sehr viel nicht-ionisiertes Jod.
28. "	III.	"	231	"		
29. "	IV.	"	277	"		
30. "	V.	"	262	"		
31. "	VI.	0	256	"		
1. II. "	VII.	0	89	sauer	3400	Sehr viel Jodid und nicht-ionisiertes Jod.
2. "	VIII.	0	51	"		Wenig Jodid, ziemlich viel nichtionisiertes Jod.
3. "	IX.	0	96	"		Kein Jodid, nur antionisiertes Jod. — Geringe Mengen von Eiweiß.
4. "	X.	0	59	"		Nur antionisiertes Jod.
5. "	XI.	Exitus let.				

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurde schon am Tage nach der Jodtyrosinverabreichung der Harn sehr reich an Jodwasserstoff bzw. Jodid, ebenso an nichtionisiertem Jod gefunden. Am dritten Tage nach der letzten Zufuhr war nur noch wenig Jodid zugegen und am vierten überhaupt keines mehr, sondern nur antionisiertes. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß am neunten Versuchstage, zwei Tage vor dem Tod, der Urin nur sehr wenig Eiweiß enthielt (Trübung bei der Kochprobe).

Insgesamt hatte das Tier 10 g Jodtyrosin gefressen, was einer Jodmenge von 58,66 g entspricht. In der gesamten Urinmenge (1498 ccm) fanden sich 5,2427 g Jod.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> In der vorläufigen Mitteilung ist weniger angegeben: es rührt

Zur Bestimmung hatten 5 ccm Urin gedient, welche im Nickeltiegel bei alkalischer Reaktion in der üblichen Weise mit Ätznatron und Salpeter verascht wurden und worin dann nach Fresenius mit Thiosulfat titriert wurde. (Siehe meine früheren Arbeiten in dieser Zeitschrift.) 5 ccm Urin hatten ergeben  $0,017499 \text{ g J} = 5,2427 \text{ g}$  für die Gesamtmenge.

Um eine vollständige Bilanz der Ein- und Ausfuhr zu erhalten, wurde das Jod auch im Kot quantitativ bestimmt. Es fanden sich darin  $0,1769 \text{ g}$ .

Der Kot war getrocknet, pulverisiert und gut gemischt worden und in einem aliquoten Teil der Jodgehalt bestimmt. Die Gesamtmenge betrug  $62,1 \text{ g}$ . In  $5 \text{ g}$  fanden sich  $0,01424 \text{ g J} = 0,1769 \text{ g}$  für die Gesamtmenge.

Außerdem wurde der Jodgehalt sämtlicher inneren Organe des Tieres (einschließlich der Schilddrüse) bestimmt. Zu diesem Zwecke wurden die zerstückelten Organe mit Trypsin verdaut und nach einer Verdauungszeit von mehreren Wochen in einem aliquoten Teil der Lösung das Jod quantitativ bestimmt. Es fanden sich in der gesamten Lösung  $0,029 \text{ g Jod}$ .

Die Lösung betrug  $850 \text{ ccm}$ ,  $25 \text{ ccm}$  davon gaben bei der Veraschung auf Titration mit Thiosulfat  $0,000854 \text{ g J} = 0,029 \text{ g}$  für die Gesamtmenge.

Stellen wir die gefundenen Ziffern zusammen, so ergibt sich folgende Gesamtbilanz:

Einnahme . . . . .	5,866 g J
Gefunden im Harn . . . . .	5,2427 g
im Kot . . . . .	0,1769 »
in den inneren Organen	0,0290 »
	<hr/>
	zusammen $5,4486 \text{ g J}$ $5,866 \text{ g J.}^1)$

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß der weit- aus größte Teil des Jods durch den Harn ausgeschieden wurde, ein geringer blieb im Leib und ein geringer war im Kot zu finden. Auf die Bindungsart des Jods im Kot wird später eingegangen werden.

dies daher, daß dort die täglich für die qualitativen Proben entnommenen Harnmengen, ebenso die für die Voruntersuchungen entnommenen  $30 \text{ ccm}$  Harn versehentlich nicht miteinbezogen wurden. Außerdem war das Jod des Kots und der Organe nicht miteingerechnet.

<sup>1)</sup> Bei der durchaus nicht auf absolute quantitative Feststellungen ausgehenden Tendenz des Versuches ist die Übereinstimmung von Ein- nahme und Wiedergewinnung von Jod hinreichend befriedigend. Außer- dem sind ja nicht alle Körperteile mit untersucht worden.

Um über die Natur des ausgeschiedenen Jods Aufschluß zu erhalten, wurde eine Probe von 30 ccm Harn nach Neutralisation mit Essigsäure mit Silbernitrat im Überschuß versetzt. Es entstand ein hellbrauner Niederschlag, dem sich auf weiteren Zusatz ein hellgelber hinzugesellte. Auf Zusatz von verdünntem Ammoniak vermehrte er sich. Es wurde darauf so viel von letzterem zugesetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand, und dann abfiltriert und abgesaugt. Das mit Schwefelwasserstoff entsilberte Filtrat enthielt nach Einengen und Veraschen mit Ätznatron und Salpeter nur Spuren von Jod. Das Jod war somit so gut wie quantitativ gefällt worden. Diese Feststellung war um so interessanter, als Mosse und Neuberg<sup>1)</sup> nach Eingabe eines Jodeiweißpräparates (Jodeigonatrium) im Harn ihrer Kaninchen der Hauptmenge nach eine Verbindung fanden, die durch Silbernitrat nicht fällbar war, nämlich Jodhippursäure. Wir kommen hierauf noch zurück.

Der gut abgepreßte Silberniederschlag wurde mit ausgekochter verdünnter Salpetersäure im Porzellanmörser verrieben, wobei sich ein Teil löste, während ein beträchtlicher Teil ungelöst blieb. Dieser wurde abfiltriert. Das weingelbe Filtrat samt Washwasser wurde mit Ammoniak neutralisiert und von letzterem so viel zugesetzt, als noch ein Niederschlag sich bildete. Der weiße flockige Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser aufgeschwemmt und mit Schwefelwasserstoff entsilbert. Er erwies sich beim Veraschen mit Ätznatron und Salpeter als reichlich jodhaltig. Das von dem durch Ammoniakzusatz erhaltenen Niederschlag getrennte Filtrat enthielt nur Spuren von organisch gebundenem Jod. Es war sonach alles organisch gebundene Jod (in Form des Silberniederschlages) in saurer Lösung löslich, in neutraler bzw. ganz schwach alkalischer Lösung unlöslich.

Nach dieser Feststellung wurde die gesamte restierende Harnmenge (1456 ccm) verarbeitet. Die Menge des darin enthaltenen Jods betrug 5,0617 g.<sup>2)</sup> Der Harn wurde mit verdünnter

<sup>1)</sup> M. Mosse und C. Neuberg, Über den physiologischen Abbau von Jodalbumin, Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII, S. 419 (1903).

<sup>2)</sup> 5 ccm Harn verbrauchten nach dem Einäschern mit Soda und

Essigsäure neutralisiert und mit Silbernitrat und etwas verdünntem Ammoniak versetzt, so lange als ein Niederschlag entstand. Der anfangs braune, später weiß sich ausscheidende Niederschlag wurde abfiltriert, gut abgenutscht und mit ganz schwach ammoniakalischem Wasser ausgewaschen (Filtrat + Waschwasser = Filtrat A). Der dunkelbraune Niederschlag wurde in verdünnter ausgekochter Salpetersäure verrührt und das Unlösliche abfiltriert. Diese Prozedur mußte mehrere Male wiederholt werden, da immer ein neuer Teil in Lösung ging. Sie wurde so lange fortgesetzt, als die Salpetersäure sich noch färbte. Die hellgelben Filtrate wurden vereinigt, mit Ammoniak versetzt und von diesem so lange zugesetzt, als der in weißen Flocken sich ausscheidende Niederschlag sich noch vermehrte. Der Niederschlag wurde hierauf abgesaugt, mit etwas Wasser gewaschen (Filtrat + Waschwasser = Filtrat B); vom Filter genommen, in Wasser aufgeschwemmt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. In einem aliquoten Teil der vom Schwefelsilber getrennten Lösung (dieser Teil sei als «Silberniederschlag» bezeichnet) wurde das Jod quantitativ bestimmt. Ebenso wurden, um die im Filtrat A und B verbliebenen Mengen Jod zu kennen, dort genaue Jodbestimmungen vorgenommen.

Die Analysen ergaben folgende Werte:

Im verarbeiteten Urin sind insgesamt enthalten . . . . .	5,0617 g J
Im Silberniederschlag gefunden . . . . .	2,6806 g J
» Filtrat A gefunden . . . . .	0,0101 »
»        B           . . . . .	0,0099 »
Total . . . . .	2,7006 g J <sup>1)</sup>
	2,7006 »
	Ionisiertes Jod . . . . .
	2,3601 g J

Salpeter 14,9 ccm Thiosulfatlösung (wovon 1 ccm = 0,0011666 g J) = 0,01738 g J = für die Gesamtmenge 5,0617 g J.

<sup>1)</sup> Analytische Daten: Eine erste Portion der Auflösung der Silbernitratfraktion enthielt in 5 ccm 0,1936 g J, woraus sich für die gesamte Lösung (530 ccm) 2,0524 g J berechnet. Eine zweite Portion, 300 ccm betragend, enthielt in 5 ccm 0,0147 g J = für die Gesamtmenge 0,6282 g J. Beide Portionen zusammen = 2,6806 g J.

Filtrat A = 660 ccm. In 10 ccm wurden gefunden 0,000154 g J = für die Gesamtmenge 0,0101 g J.

Filtrat B = 151 ccm. In 7 ccm wurden gefunden 0,000462 g J = für die Gesamtmenge 0,0099 g J.

Wie aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, waren von den 5,0617 g Jod 2,7006 g in organischer Bindung. Hiervon war beinahe alles in der Fraktion des Silberniederschlags, während bloß 20 mg in die Filtrate übergegangen waren. Es ergibt sich aus diesen Zahlen, daß 2,3601 g Jod in ionisiertem Zustande vorhanden waren, d. h. es sind rund 46% des im Dijod-l-tyrosin enthaltenen Jods bei seinem Durchgang durch den Kaninchenkörper aus seiner organischen Bindung losgetrennt worden.

Diese Abspaltung hat zweifellos schon im Darminnern eingesetzt, da, wie ich in einer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> nachgewiesen habe, unter der Einwirkung von Trypsin Jod aus Dijodtyrosin abgespalten wird. Sie ist aber nicht auf den Darm beschränkt. Nach subkutaner Einspritzung einer verdünnten Lösung von Dijodtyrosin läßt sich im Harn auch ionisiertes Jod nachweisen. Es wird also auch in den Geweben abgespalten.

Es galt nun, den Nachweis zu führen, in welcher Form das organisch gebundene Jod im Harn vorhanden war. Zu diesem Zwecke wurde die die Jodverbindung enthaltende hellgelbe Lösung durch Durchleiten eines Luftstroms von Schwefelwasserstoff befreit. Dabei schieden sich schon nach wenigen Stunden 1—2 mm lange Nadeln ab. Sie wurden abfiltriert und aus ammoniakalischem Wasser durch Essigsäurezusatz umkristallisiert. Sie waren rein weiß, enthielten 58,40% Jod<sup>2)</sup> und schmolzen bei 204° (unkorr.). Sie bestanden sonach aus unverändertem Dijodtyrosin. Ihre Menge betrug 0,45 g.

Die von der Krystallausscheidung abfiltrierte, auf Lackmus stark sauer reagierende Lösung wurde im Schütteltrichter mit Essigester ausgeschüttelt, wobei er sich braun färbte. Die Prozedur wurde mehrere Male wiederholt, bis der Essigester nichts mehr aufnahm. Der Essigesterextrakt wurde auf dem Wasserbad bei gelinder Wärme eingeeengt, dann im Exsikkator eingetrocknet. Es blieb ein hellbrauner Sirup zurück, aus dem sich nach wenigen Tagen 2—3 mm lange Nadeln abzuscheiden begannen. Nach vierzehn Tagen wurde die inzwischen zu einem

<sup>1)</sup> Siehe weiter oben S. 144, Anmerk. 1.

<sup>2)</sup> 0,1532 g Substanz ergaben 0,08948 g J = 58,40% J.



die Krystalle einschließenden Firnis eingetrocknete Masse nochmals in Essigester gelöst, von einem dunkelbraunen, spärlichen, flockigen Niederschlag abfiltriert und aus dem klaren Filtrat der Essigester durch Abblasen im temperierten Raum entfernt. Der krystallhaltige Rückstand wurde in Weingeist gelöst, in welchem er sich glatt löste. Auf Zusatz von Wasser schied sich eine weiße Trübung aus, die zu gelben Tropfen zusammenfloß. Es wurde auf diese Weise versucht, den Sirup von den Krystallen zu trennen, doch gelang dies nicht, da mit den amorphen Massen stets auch Krystalle ausfielen, und alle Fraktionen neben den Krystallen die gelben Tropfen enthielten. Auch durch andere Solventien konnte keine Trennung der ohnehin schon spärlichen Ausbeuten erlangt werden. Schließlich wurde die gesamte Masse in Wasser durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst und nach Zusatz von Tierkohle die Lösung filtriert. Das klare farblose Filtrat schied beim Abkühlen die Nadeln rein weiß aus. Die Krystalle waren 2—3 mm lang und enthielten, wie eine Schmelze mit Ätznatron und Salpeter ergab, viel organisch gebundenes Jod. Sie 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 sinterten bei  $71^{\circ}$  und schmolzen nicht scharf bei  $74\text{—}75^{\circ}$  (unkorr.). Der Schmelzpunkt stieg nicht nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser und Alkohol und nochmaligem Erwärmen mit Tierkohle. In wässriger Lösung reagiert die Substanz sauer. Eine Jodbestimmung ergab 47,98% J; eine Stickstoffbestimmung 2,10 N.<sup>1)</sup> Die Substanz war sonach jodärmer als Dijodtyrosin, ebenso stickstoffärmer. Um welchen Körper es sich handelt, ist vorderhand nicht zu entscheiden. Für weitere Untersuchungen war die Ausbeute leider zu gering.

Die mit Essigester ausgeschüttelte wässrige Lösung wurde auf dem Wasserbade bei gelinder Wärme bis zum dünnflüssigen Sirup eingeengt. Beim weiteren Einengen bei Zimmertemperatur

<sup>1)</sup> 0,1228 g Substanz ergaben 0,1090 g AgJ = 47,98% J. — 0,1219 g Substanz ergaben 2,3 ccm N bei 731 mm Druck und 17 Grad C. — 2,10% N.

im Vakuumexsikkator schieden sich im Verlauf einiger Tage Krystalle aus. Sie wurden mechanisch entfernt, auf der Tonplatte von anhaftendem Sirup getrennt, und aus warmem Wasser und Alkohol umkrystallisiert. Sie stellten 3 mm lange Nadeln dar, schmolzen bei  $202^{\circ}$  (unkorr.) und enthielten 58,48% Jod.<sup>1)</sup> Es handelte sich somit um unverändertes Dijodtyrosin. Seine Menge betrug 0,27 g.

Der dicke Sirup, welcher stark sauer reagierte, wurde, nachdem sich keine Ausscheidung mehr zeigte, mit Alkohol von 95% versetzt, wobei sich neben amorphen Massen auch spärliche Krystalle ausschieden. Beides wurde abfiltriert und getrocknet. Alkohol nahm nichts auf. Sie wurden daher nochmals in Wasser aufgenommen und von einem unlöslichen Rückstand abfiltriert. Auf Zusatz von Alkohol bildete sich eine Trübung, die jedoch nicht zum Krystallisieren zu bringen war. Beim Eintrocknen bildete sich ein Firnis, der jodhaltig war. Zu weiterer Aufarbeitung war die Menge zu klein.

Die alkoholische Lösung wurde zur Vertreibung des Alkohols auf dem Wasserbade eingengt, dann mit etwas Wasser versetzt, wobei sich ein flockiger Niederschlag ausschied. Dieser wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. In Alkohol löste er sich bis auf einen kleinen Rest. Krystalle konnten daraus nicht gewonnen werden. Auch diese Fraktion war nur sehr gering.

Das wässrige Filtrat wurde nun mit Äther ausgeschüttelt, welcher sich stark braun färbte. Die Extrahierung wurde so lange fortgesetzt, bis der Äther nichts mehr aufnahm. Alsdann wurde der Äther auf dem Wasserbad bei gelinder Wärme vertrieben. Es blieb ein brauner Sirup zurück, der sich beim Stehen im Exsikkator zersetzte. Mit Wasser versetzt wandelte er sich in eine schwarzbraune, harzige Masse um. Sie enthielt beträchtliche Mengen Jod.

Die mit Äther erschöpfte wässrige hellbraune Lösung wurde mit Barytwasser bis zur neutralen Reaktion versetzt und Kohlensäure eingeleitet. Das von dem Ungelösten getrennte hellgelbe Filtrat wurde auf dem Wasserbad eingengt,

<sup>1)</sup> 0,1120 g Substanz ergaben 0,065508 g J = 58,48% J.

wobei sich braune amorphe Massen an den Wänden der Schale absetzten. In der eingedickten Lösung war nur wenig Jod mehr. Der getrocknete, braune, barythaltige Rückstand wurde mit Schwefelsäure zersetzt, vom Barytsulfat abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbad und darauf im Exsikkator eingeeengt. Es schieden sich Nadeln aus, die jedoch mit amorphen Massen vermischt waren. Durch aufeinanderfolgendes Behandeln mit Alkohol, Aceton und Benzol konnten die Krystalle rein erhalten werden. Sie schmolzen bei  $205^{\circ}$  und waren sehr jodreich. Zu einer quantitativen Bestimmung reichte die Menge nicht aus. Es dürfte sich zweifelsohne um unverändertes Dijodtyrosin gehandelt haben.

Beim weiteren Einengen der Mutterlauge schieden sich weiße Schüppchen aus, die in ammoniakalischem Wasser löslich waren und auf Zusatz von Essigsäure sich wieder abschieden. Nachdem sie im Exsikkator eingetrocknet waren, wandelten sie sich in wenigen Stunden in eine schwarze teerartige Masse um. Eine Portion der Schuppen war auf Jod geprüft worden und hatte einen beträchtlichen Jodgehalt aufgewiesen. Die leichte Zersetzlichkeit macht es wahrscheinlich, daß es sich um einen im Benzolkern jodierten Phenolkörper handelt.

Es wurde erwähnt, daß im Kot Jod gefunden wurde. Eine Probe zeigte, daß es nicht in Jodidform, sondern in fester (organischer) Bindung darin enthalten war. Der Kot wurde mit verdünntem Ammoniak extrahiert und die Prozedur so lange wiederholt, als noch etwas in Lösung ging. Die vereinigten Extrakte gaben auf Zusatz von Essigsäure einen dunkelbraunen, flockigen Niederschlag. Dieser wurde aus verdünntem Ammoniak umgefällt, verlor aber auch nach mehrmaligem Umfällen seine Farbe nicht. Beim Schmelzen mit Ätznatron und Salpeter erwies er sich als jodhaltig. Eine quantitative Bestimmung ergab 1,75% Jod.<sup>1)</sup> Beim Schmelzen

<sup>1)</sup> 0,2610 g Substanz verbrauchten nach dem Veraschen mit Ätznatron und Salpeter 7 ccm einer Thiosulfatlösung, wovon 1 ccm = 0,008555 g J; hieraus berechnet sich  $0,0045885 \text{ g J} = 1,75\% \text{ J}$ .

hatte sich Geruch nach Skatol verbreitet, auch gab die Substanz die Xanthoproteinreaktion. Es hat sich somit um einen Eiweißkörper gehandelt, dessen Jodierung offenbar im Darm-lumen aus dem freigewordenen Jod stattgefunden hatte. Nicht unmöglich ist es, daß von der katarrhalischen Entzündung her-rühendes Mucin vorgelegen hat. Jedenfalls hat es sich nicht um einen der Resorption entgangenen Jodkörper gehandelt.

### Versuch II.

In einem Versuch, in dem das Tier wegen Material-mangels nur 4 g Dijod-l-tyrosin erhielt, fand ich gleiche Ver-hältnisse wie in Versuch I.

In den 785 ccm Urin fanden sich 2,1027 g Gesamtjod. Hiervon waren in anorganischer Form 0,9041 g; organisch ge-bunden: 2,1027 g. Das Verhältnis des abgespaltenen zum orga-nisch gebundenen Jod betrug 42,9%. Aus der Silberfällung konnte nach gleicher Behandlung wie in Versuch I außer un-verändertem Dijodtyrosin und der bei 75° schmelzenden Säure eine bei 95° schmelzende, in Alkohol und Aceton lösliche, in weißen Nadeln krystallisierende Säure gefunden werden, deren Menge für eine quantitative Jodbestimmung nicht ausreichte. Qualitativ ließ sich Jod darin nachweisen.

### Versuch III.

Ein dritter Versuch wurde mit Dijod-r-tyrosin ange-stellt. Es lag ihm der Gedanke zugrunde, daß die Racemver-bindung wegen ihrer viel geringeren Wasserlöslichkeit viel-leicht eine bessere Ausbeute an Zwischenprodukten gäbe. Ein Kaninchen erhielt täglich 0,5 g von der Substanz in gleicher Weise wie in Versuch I. Die tägliche Zufuhr war reduziert worden, in der Absicht, die Darmstörung vermeiden und den Versuch länger ausdehnen zu können. Dies gelang in der Tat, doch nicht lange. Schon am 8. Tag verweigerte das Tier die Nahrung und nahm nur noch am 9. und 11. Tage je  $\frac{1}{2}$  g Sub-stanz zu sich. Am 14. ging es ein. Da das Tier nur 4 g ein-genommen hatte, wurde noch ein zweites Kaninchen mit der gleichen Substanz gefüttert. Dieses blieb bei einer Zufuhr von

je  $\frac{1}{2}$  g an jedem zweiten Tage am Leben, doch mußte der Versuch nach Einbringen von 6 g wegen Mangels an Substanz abgebrochen werden.

Beide Tiere hatten somit zusammen 10 g Substanz erhalten. Beide unter Toluol konservierte Harnen wurden vereinigt. In 10 ccm wurde das Gesamtjod bestimmt. Die Bestimmung ergab 0,01668 g,<sup>1)</sup> woraus sich für die Gesamtmenge (1604 ccm) 2,67 g berechnete. Nach Entfernung des ionisierten Jods mit Silbernitrat ergab sich für 10 ccm 0,01103 g<sup>2)</sup> und für den Gesamturin 1,769 g J. Es waren somit hier 0,91 g Jod, d. h. 34,08% aus seiner organischen Bindung entfernt worden, etwas weniger als in den Versuchen mit der I-Form. Auffallend war aber, daß im Urin beider Tiere, welche zusammen 10 g Substanz (= 5,86 g J) erhalten hatten, nur 2,67 g Jod enthalten waren. Über den Verbleib des Restes vermag ich nichts auszusagen, ein Verlust an Urin hatte nicht stattgefunden. Leider wurden, da dieses auffallende Resultat erst einige Zeit nach Abschluß der Fütterungsperiode bekannt wurde, die Tierleiber nicht auf ihren Jodgehalt untersucht. Der Kot beider Tiere war, wie in Versuch I, gesammelt worden. Es fanden sich darin 0,197 g Jod.<sup>3)</sup> Es war in der gleichen Form, wie in Versuch I, d. h. an Eiweiß gebunden. Dasselbe zeigte einen Jodgehalt von 1,68%.<sup>4)</sup>

Um eine eventuelle Einwirkung des Silbernitrats zu ver-

<sup>1)</sup> 10 ccm verbrauchten nach dem Einäschern mit Ätznatron und Salpeter 19,5 ccm Thiosulfatlösung (wovon 1 ccm = 0,0008555 g J) = 0,01668 g J.

<sup>2)</sup> Die Entfernung des ionisierten Jods wurde folgendermaßen bewerkstelligt. Es wurden 33,5 ccm Harn mit möglichst wenig von einer Lösung von Silbernitrat und gleich darauf mit ausgekochter Salpetersäure versetzt und das Volumen abgelesen. Nachdem gut durchgerührt worden war, wurde durch ein trockenes Filter filtriert und in einem aliquoten Teil das Jod durch Einäschern bestimmt. 10 ccm des Filtrats verbrauchten 11,1 ccm der Thiosulfatlösung = 0,009496 g J, was nach Umrechnen mit dem Verdünnungsfaktor 33,5 : 40 0,01103 g J gleichkommt.

<sup>3)</sup> Trockengewicht des Kots = 22,4 g. 2 g verbrauchen 10,3 ccm Thiosulfatlösung = 0,008811 g J = für die Gesamtmenge des Kots 0,197 g Jod.

<sup>4)</sup> 0,1006 g Substanz enthielten 0,001694 g J = 1,68% J.



meiden, wurde der Harn nicht wie in den beiden ersten Versuchen verarbeitet, sondern mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und direkt mit Essigester ausgezogen. Da durch kräftiges Schütteln eine Emulsion entstand, wurde er durch einfaches Stehenlassen und tägliches, mehrfaches, gelindes Schütteln der verschlossenen Flasche extrahiert, was allerdings einige Wochen in Anspruch nahm. Beim Einengen der Extrakte schieden sich im Sirup Krystalle aus, die nach mehrmaliger Umkrystallisierung aus Alkohol und Wasser den Schmelzpunkt  $72^{\circ}$  zeigten. Es handelte sich also um den gleichen Körper, wie in den beiden übrigen Versuchen. Der mit Essigester erschöpfte Harn wurde, wie in Versuch I und II, mit Silbernitrat behandelt. Dabei wurde in gleicher Weise wie dort unverändertes Dijodtyrosin gefunden. Die übrigen Fraktionen waren so spärlich, daß eine Aufarbeitung von vornherein aussichtslos erschien.

Fassen wir die Resultate zusammen, so ergibt sich, daß beim Durchgang durch den Kaninchenleib das Dijodtyrosin ca. 40—45% seines Jods als Jodwasserstoff abgibt. Der organisch gebundene Anteil findet sich in Form unveränderten Dijodtyrosins (ca. 7% der Einfuhr), dann in einer bei  $75^{\circ}$  schmelzenden, alkohol- und acetonlöslichen, in Nadeln krystallisierenden Säure, ferner in Form einer bei  $95^{\circ}$  schmelzenden, ebenfalls in Nadeln krystallisierenden alkohol- und acetonlöslichen Säure, weiterhin in Form einer ätherlöslichen, sich leicht zersetzenden, nicht bestimmten Substanz, endlich in Form einer in weißen Schuppen sich ausscheidenden Säure, welche sehr lichtunbeständig ist und vermutlich ein im Kern substituierter Phenolkörper ist.

Die Ausscheidung des organisch gebundenen Jods im Harn hält länger an, als die des organischen. Nach 7 Tagen war letztere beendet, während erstere noch weiter dauerte. Im Kot findet sich Jod an Eiweiß gebunden vor.

Über Versuche am Hund soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Zum Schluß sei mir gestattet, auf einen Punkt aufmerksam zu machen. Mosse und Neuberg<sup>1)</sup> hatten nach Verfüttern eines Jodeiweißproduktes (Jodeigonnatrium) Jodhippursäure im Harn ihrer Kaninchen und Jodbenzoesäure im Blut eines Hundes gefunden. Da in der Regel im Eiweiß das Jod vorwiegend an Tyrosin gebunden ist, so wäre a priori das nächstliegende gewesen, anzunehmen, daß ein solches Produkt nach der Zufuhr von Dijodtyrosin entstünde. Freilich stehen einem solchen Übergang nicht unbeträchtliche Bedenken entgegen: einmal die Tatsache, daß es sich um eine Orthojodverbindung handelte, während im Jodtyrosin beide Jodatome zur Seitenkette in Meta-stellung stehen. Außerdem kommen im Jodtyrosin zwei Jodatome vor. Dann sprechen die Erfahrungen am lebenden Organismus nicht dafür, daß der einmal hydroxylierte Benzolkern ohne weiteres Hydroxyle weggebe. In der Tat hat sich Jodbenzoesäure bzw. Jodhippursäure im Harn meiner Kaninchen nicht nachweisen lassen. Man darf daher wohl schließen, daß die Muttersubstanz der Jodbenzoesäure einem anderen Komplex entstammt, als einem Jodtyrosin. Nach den bisherigen Erfahrungen wäre anzunehmen, daß es sich um eine Jodphenylpropionsäure oder eine ähnliche, nicht amidierte Säure handelte, von welchen bekannt ist, daß sie in Benzoesäure übergehen. Doch hat es mit dieser Annahme andere Schwierigkeiten.

Zürich, den 29. Januar 1910.

---

<sup>1)</sup> loc. cit.