Ueber β -Hydroxybuttersäure aus diabetischem Harn;

von *A. Deichmüller, F. Szymanski* und *B. Tollens*.

(Eingelaufen den 21. Januar 1885.)

In der neuesten Zeit ist von mehreren Forschern im diabetischen Harn neben Acetessigsäure auch β -Hydroxybuttersäure *) oder die sogenannte β -Oxybuttersäure **) nachgewiesen worden.

Da es nun für die Kenntniss der Vorgänge bei anormalem Stoffwechsel von Wichtigkeit ist, über das Vorkommen dieser Säuren im diabetischen Harn und die entsprechenden Methoden zu ihrer Auffindung möglichste Gewissheit zu erhalten, so erlauben wir uns, hier kurz über eine schon vor längerer Zeit begonnene und vor einigen Monaten beendigte Untersuchung zu berichten, welche die von Külz und Minkowski mitgetheilten Resultate bestätigt.

Wiederholt hat der Eine von uns (D.) in den letzten Jahren geringere oder gröfsere Mengen Urin von schweren Diabeteskranken, theilweise unter Magnesiazusatz, abgedampft,

*) Die hier als „ β -Hydroxybuttersäure“ bezeichnete Säure, $C_4H_7O_3$, wird oder wurde von den meisten Chemikern, so auch von Wislicenus, Külz, Minkowski „ β -Oxybuttersäure“ genannt. Wir wählen den obigen Namen nach dem Vorgange von Erlenmeyer, zum Unterschiede von der Acetessigsäure, welcher der systematische Name β -Oxybuttersäure zukommt, weil sie Buttersäure ist, in welcher an β -Stellung befindlicher Wasserstoff durch Sauerstoff ersetzt ist.

) Külz, Zeitschr. f. Biologie **20, 165; Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **18**, 290, 291 bis 295; Minkowski, ebendas. **18**, 35 bis 48, 147 bis 150; siehe auch Stadelmann, ebendas. **17**, 441; Worm Müller, Pflüger's Archiv f. Physiol. **35**, 94 bis 108; siehe auch die etwas früher erschienenen Arbeiten von Deichmüller und Tollens (diese Annalen **209**, 22 und 30), von v. Jaksch und anderen.

den filtrirten Syrup mit Alkohol ausgekocht und den vom Verdampfen des alkoholischen Auszugs bleibenden Rückstand mit Aether, zuletzt unter Ansäuern ausgezogen. Wir erhielten hierbei jedoch nur so geringe Mengen von deutlich krystallinischen Stoffen, dafs weitere Untersuchung nicht möglich schien.

Später wurden mehrmals gröfsere Quantitäten (z. B. 35 l vom spec. Gewicht 1,030, 6 pC. Zucker enthaltend, mit starker Acetessigsäurereaction) ohne Neutralisation verdampft, der Syrup mit heifsem Alkohol, und der Verdampfungsrückstand des letzteren mit Aether sorgfältig extrahirt.

Der Aetherauszug zeigte nach dem Abdestilliren des Aethers nach einigem Stehen deutlich bemerkbare mikroskopische Nadelchen, welche jedoch ihrer geringen Menge halber nicht gesammelt wurden, zumal da sie keine hervorstechenden Reactionen besaßen.

Nachdem der braune urinös riechende Syrup längere Zeit aufbewahrt und durch Behandeln mit Thierkohle sowie Bleiessig keine erhebliche Verbesserung der Eigenschaften bewirkt worden, auch Versuche, durch Sättigen mit Baryum-, Calcium-, Kaliumcarbonat sowie Zinkoxyd krystallisirte Salze zu gewinnen, erfolglos geblieben waren, wurde er mit kohlen-saurem Natrium gesättigt. Als die Lösung längere Zeit über Schwefelsäure gestanden, erstarrte sie zu einer weichen krystallinischen Masse, welche durch starkes Pressen von brauner Mutterlauge befreit wurde und nun bei neuer Krystallisation ein helleres, gelbliches, leichter und vollständig zu harten Massen krystallisirendes, an der Luft sehr zerfliefsliches Salz ergab.

Wenn auch die schliesslich erhaltene Menge des Salzes wegen des grofsen Verlustes beim Reinigen nicht bedeutend war, so mufs doch die ursprünglich vorhandene Quantität Säure eine erheblichere gewesen sein, da z. B. der Syrup aus 30 l Harn 8,3 g völlig trockenes kohlen-saures Natrium sättigte.

0,2885 g bei 100° getrocknetes Natriumsalz gaben 0,098 Na_2CO_3 und 0,1301 Na_2SO_4 , oder 17,83 pC. resp. 17,67 pC. Na.

0,2128 g gaben 0,1172 Na_2SO_4 oder 17,87 pC. Na, während hydroxybuttersaures Natrium 18,25 pC. Na enthält.

8,2741 g Lösung von $d_{20}^{20} = 1,0900$ liefen bei 100° 1,7340 g oder 20,957 pC. Rückstand und drehten im 1 dm Rohr des großen Landolt-Laurent'schen Apparats *) die Polarisationsebene des Natriumlichts um $3,182^\circ$ nach links, woraus sich für 20,9 procentige Lösung $[\alpha]_D$ zu $-13,93^\circ$ berechnet (Minkowski fand für 32,1 procentige Lösung -15°).

Durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure und etwas chromsaurem Kalium wurde ein Destillat gewonnen, welches mit Jod und Natron starke Jodoformreaction, mit verdünnter Jodtinctur und Ammoniak (Le Noble) und mit Nitroprussidnatrium und Natron (Legal) nur schwache Reactionen gab **).

Wir haben folglich das gesuchte *hydroxybuttersaure Natrium* erhalten, und seine oben beschriebenen Eigenschaften stimmen mit den von Külz und von Minkowski dem optisch-activen, sowie mit den von Wislicenus ***)) dem optisch-inactiven β -hydroxybuttersauren *Natrium* zugeschriebenen überein.

Weiter ist die von Wislicenus und von Minkowski ausgeführte Umwandlung der β -Hydroxybuttersäure in *Crotonsäure* dem Einen von uns (Sz.) gelungen. Die rohe, nur mit Natriumcarbonat gesättigte Säure und nachher das reine krySTALLISIRTE Natriumsalz wurden mit etwa der doppelten bis der dreifachen Menge der berechneten Schwefelsäure destillirt, und hierbei wurden aus beiden, sobald die Destillation soweit

*) Zeitschr. d. Ver. f. d. A. Rübenz.-Ind. 1883, S. 704; siehe auch Ber. d. deutsch. chem. Ges. 17, 1753.

**) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 17, Referate, 503, 504.

***)) Diese Annalen 149, 210.

vorgeschritten war, dafs der Rückstand fast trocken erschien und sich zu zersetzen begann, unter allmählichem Nachgufs kleiner Mengen Wasser fettsäureartig riechende sehr saure Destillate erhalten, während das im Anfang der Destillationen Uebergegangene wenig sauer *) und fast geruchlos war.

Nachdem die von weitgetriebener Destillation erhaltenen sauren Flüssigkeiten mit kohlensaurem Natron gesättigt und etwas eingedampft waren, wurden sie mit Silbernitrat fractionirt gefällt. Die erhaltenen Ausscheidungen lieferten bei der Silberbestimmung folgende Zahlen :

- I. 0,2804 g lieferten nach viertelstündigem Trocknen bei 100°
0,1564 Silber oder 55,81 pC. Ag.
II. 0,3358 g gaben 0,1882 oder 56,04 pC. Ag.
III. 0,2474 g " 0,1378 " 55,69 " "
IV. 0,1454 g " 0,0810 " 55,77 " "

während crotonsaurer Silber, $C_4H_5AgO_2$, 55,95 pC. Ag verlangt.

Die durch Ansäuern mit Schwefelsäure und Ausschütteln mit Aether in grofsen Blättern gewonnene freie Säure war optisch-inactiv und schmolz nach dem Pressen und UmkrySTALLISIREN bei 71 bis 72°, war also gewöhnliche *Crotonsäure*.

Somit ist erwiesen, dafs in dem von uns untersuchten Harn optisch-active *β-Hydroxybuttersäure* enthalten war.

Zum Schlufs sei erlaubt, als Hinweis auf den nahen Zusammenhang der oben genannten Säuren mit der im diabetischen Harn bekanntlich vielfach gefundenen Acetessigsäure die betreffenden Formeln nebeneinander zu stellen :

I.	II.	III.
CH ₃	CH ₃	CH ₃
CO	CHOH	CH
CH ₂	CH ₂	CH
COOH	COOH	COOH
Acetessigsäure (β-Oxybuttersäure)	β-Hydroxybuttersäure	Crotonsäure.

*) Diese zuerst destillirten Portionen drehten nach dem Sättigen mit Soda und Eindampfen noch sehr schwach links.