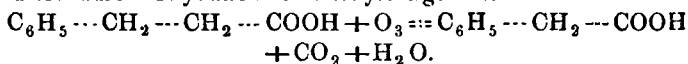


Die Zimmtsäure geht durch Aufnahme von einem Molekül Wasserstoff in Phenylpropionsäure über:

$C_6H_5 \cdots CH \cdots CH \cdots COOH + H_2 = C_6H_5 \cdots CH_2 \cdots CH_2 \cdots COOH$,
und diese durch Oxydation in Phenylessigsäure.



Die Phenylessigsäure wird weiter oxydirt und liefert die Benzoessäure,

$C_6H_5 \cdots CH_2 \cdots COOH + O_3 = C_6H_5 \cdots COOH + CO_2 + H_2O$,
welche im Organismus gepaart mit Glycocoll in Form der Hippursäure und durch den Harn ausgeschieden wird.

Klausenburg, den 12. Februar 1880.

91. J. Ossikovszky: Beitrag zur Lehre über die chemische Constitution des Tyrosins und Skatols.

[Mittheilung aus d. pathochemischen Laboratorium d. Universität Klausenburg.]
(Eingegangen am 18. Februar; verlesen in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

In neuerer Zeit hat man sich vielfach mit den Zersetzungsprodukten der Eiweisskörper beschäftigt, und gefunden, dass dieselben bei der sogenannten künstlichen Verdauung oder aber bei der Fäulniss Produkte liefern, welche sich theils aus der Oxydation, theils aber aus der Reduction der in erster Reihe entstandenen Verbindungen erklären lassen.

Vor Allem sei hier erwähnt, dass die Eiweisskörper sowohl als die ihnen nahe verwandten Körper beim Kochen mit Säure allein oder bei gleichzeitiger Gegenwart reducirenden Substanzen wie z. B. Zinnchlorür so glatt gespalten werden, dass man von den sogenannten peptonartigen Körpern, wenn das Kochen hinlänglich unterhalten wurde, beinahe nichts erhält, wie dies vorzüglich aus den Untersuchungen von Hlasiwetz und Habermann bekannt ist. Die auf diese Weise erhaltenen Spaltungsprodukte der Eiweisskörper sind wie wir wissen: Leucin, Tyrosin, Asparagin- und Glutaminsäure, so wie Kohlensäure und Ammoniak.

Da weder Hlasiwetz und Habermann noch ich durch meine zahlreichen, in den Jahren 1875 und 1876 nach dem von ihnen angegebenen Verfahren in mit verschiedenen Eiweisskörpern angestellten Versuchen ausser dem Tyrosin kein anderes aromatisches Spaltungsprodukt beobachten konnte, so muss man daraus folgern, dass auch diejenigen aromatischen Produkte, die man bis jetzt bei der künstlichen Verdauung der Eiweisskörper auftreten sah, ihren Ursprung einzig und allein der Zersetzung von Tyrosin verdanken müssen.

Betrachtet man die aromatischen Körper, welche bis jetzt bei der Fäulniss der Eiweisskörper nachgewiesen wurden, so findet man, dass unter den stickstoffhaltigen das Indol und Skatol, unter den stickstofffreien Säuren aber die Zimmtsäure, respective ihr Aldehyd, die Phenylpropionsäure und die Phenylelessigsäure, ferner Hydroparacumarsäure, Paraoxyphenylelessigsäure und Paraoxybenzoëssäure, sowie endlich das Phenol und Parakresol gefunden wurden.

Was die stickstoffhaltigen aromatischen Produkte anbelangt, so wissen wir, dass es zuerst Nencki war, der nach 4 — 6 tägiger Eiweissverdauung das Auftreten von Indol beobachtete und dasselbe identisch mit jenem Körper fand, der früher von Baeyer dargestellt wurde; später beobachtete Brieger, dass bei der protrahirten Fäulniss der Eiweisskörper sowohl, als auch unter den flüchtigen Bestandtheilen des Darminhaltes ein stickstoffhaltiger Körper auftritt, der, verschieden vom Indol, von ihm mit den Namen Skatol bezeichnet wurde.

Die Thatsache, dass es Baeyer ¹⁾ gelungen ist, durch Schmelzen von Nitrozimmtsäure mit Kalihydrat und Eisenfeile, Indol synthetisch darzustellen, sowie dass dieser Körper auch dann gebildet wird, wenn man bestimmte Abkömmlinge des Anilins einer geeigneten Behandlung unterwirft, so deuten diese Synthesen ohne Zweifel darauf hin, dass der Stickstoff im Indol direct an den Benzolkern gelagert aufzufassen ist.

Aus den Untersuchungen von Kühne wissen wir, dass die Eiweisskörper beim Schmelzen mit Kalihydrat einen flüchtigen, krystallinischen Körper liefern, welcher die Indolreactionen gab, den Engler und Jencke mit dem Namen Pseudointol bezeichneten, der jedoch von Nencki bald als ein Gemenge von Indol und Skatol erkannt wurde.

Die Versuche deuten darauf hin, dass in dem Eiweissmoleküle aromatische Amidverbindungen enthalten sein müssen, welche bei der genannten Behandlung Indol und Skatol liefern. Dieser Körper kann kein anderer als das Tyrosin sein, und man wird diese beiden Körper auch bei geeignetem Schmelzen des Tyrosins mit Kalihydrat erhalten können.

Barth, der das Tyrosin zuerst als Aethylamidoparaoxybenzoëssäure betrachtete, verliess bald diese Ansicht, da von Hüfner nachgewiesen wurde, dass das Tyrosin bei der Behandlung mit conc. Jodwasserstoffsäure kein Aethylammonium, sondern einfach Jodammonium liefert, neben Phlorol und Kohlensäure. Hüfner betrachtete daher das Tyrosin als Amidophloretinsäure.

¹⁾ Diese Berichte II, 679.

Barth verwirft, durch die Resultate Hufner's überzeugt, ebenso die von ihm, als die von Hufner aufgestellte Formel des Tyrosins und meint, dasselbe sei Oxyphenylamidopropionsäure.

Beilstein und Kuhlberg ¹⁾ adoptiren die von Barth aufgestellte Tyrosinformel, und versprachen die Synthese desselben aus dem von Glaser ²⁾ aus der Zimmtsäure durch Einwirkung von unterchloriger Säure entstandenem Additionsprodukt, als Ausgangsmaterial, zu versuchen.

Hierauf versuchte A. Ladenburg ³⁾ die Synthese des Tyrosins durch Einwirkung gleicher Moleküle Paramidobenzoësäure und Aethylenoxyd zu bewerkstelligen und betrachtete das Tyrosin als Aethylenoxyparamidobenzoësäure.

Barth ⁴⁾ sagt, gestützt auf die Resultate seiner Versuche, die er beim Schmelzen der verschiedenen Amidosäuren mit Kalihydrat erhielt, darüber Folgendes: „Es wird dadurch nämlich keineswegs die Amidogruppe durch Wasserstoff ersetzt, sondern die Reaction verläuft entweder unter Substitution von Hydroxyl statt Amid oder unter weitergehender Zersetzung, wobei braune, grösstentheils nicht krystallisirende Produkte erhalten werden. Verfasser hat diese Versuche mit Amidobenzoësäure, Amidoparaoxybenzoësäure, Amidosalicylsäure und Amidophenylpropionsäure angestellt. Die erstgenannte Amidosäure liefert dabei wenig Oxybenzoësäure neben viel einer unkrystallisirbaren, schmierigen Masse, aber keine Benzoësäure. Die zweite und dritte scheinen überhaupt grösstentheils flüchtige Produkte zu geben, allerdings neben Spuren von Paraoxybenzoësäure resp. Salicylsäure und einer kleinen Menge durch Blei fällbarer Substanz. Die Amidohydrozimmtsäure giebt dagegen neben Essigsäure eine sehr reichliche Menge von Paraoxybenzoësäure fast ohne andere Nebenprodukte. Es scheint daher, als ob eine kohlenstoffhaltige Seitenkette, welche beim Schmelzen in Carboxyl verwandelt wird, auch die Ersetzung von Amid durch Hydroxyl begünstige.“

Ferner: „Reines Tyrosin liefert aber fast ganz genau die theoretische Menge Paraoxybenzoësäure, welche die Gleichung verlangt.“

Der wesentliche Unterschied in den von Barth und Hufner aufgestellten Tyrosinformeln besteht darin, dass, während der erstere die Amidogruppe als in der Seitenkette vorhanden, letzterer als an den Benzolkern gelagert betrachtet.

Barth verschmolz zu dem Zwecke auch die von Schmitt und Nasse (Centrb. 1856, S. 346), durch Erhitzen von Tyrosin erhaltene

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 95, 141.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 147, 78.

³⁾ Diese Berichte VI, 129.

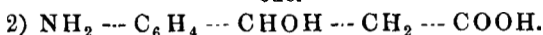
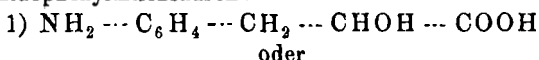
⁴⁾ Centralbl. 1869, S. 763.

Base mit Kalihydrat und fand neben Entwicklung von Ammoniak in der Schmelze Paraoxybenzoesäure. Barth sagt: „Eine Behandlung dieser Basis mit Oxydationsmitteln, wobei, wenn die vom Verfasser mitgetheilte Ansicht richtig ist, wahrscheinlich Paraoxybenzoesäure entstehen müsste, konnte genaueren Aufschluss über ihre Constitution geben.“ Ferner: „Dies Verhalten (der genannten Base) zeigt deutlich, dass nicht die Gruppe $\text{NH} \cdots \text{C}_2\text{H}_5$, sondern $\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2$ Wasserstoff im Benzolkern substituirt.“ „Aus den früheren Auseinandersetzungen ist ferner ersichtlich, dass das Tyrosin ebenso gut von der Hydroparacumarsäure, als von der Phloretinsäure durch Substitution von Amid in der Seitenkette abgeleitet werden kann.“

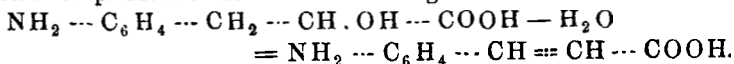
Wie aus den soeben mitgetheilten Resultaten Barth's ersichtlich, gehen die Amidosäuren und, was uns speciell interessirt, die Amido-hydrozimmtsäure, beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd in die entsprechen Oxysäuren über, hierbei wird also die an den Benzolkern gelagerte Amidogruppe in Hydroxyl umgewandelt.

Barth's Versuche mit schmelzendem Kali beweisen somit, dass dabei sowohl die an den Benzolkern gelagerte, oder aber in einer Seitenkette vorhandene Amidogruppe unter Entwicklung von Ammoniak abgespalten oder durch Hydroxyl substituirt wird.

Das Auftreten des Indols und Skatols bei der Fäulniss der Eiweisskörper, sowie der Umstand, dass die dabei gefundenen stickstofffreien, aromatischen Säuren theilweise der Parareihe angehören, zwingen uns zu der Annahme, dass das aus dem Eiweissmoleküle abgespaltenes Tyrosin als ein Gemenge von Ortho-, Meta- und Paraverbindungen zu betrachten ist, und zwar als Gemenge der zwei möglichen Amidophenylmilchsäuren:



Da das Indol nach seinen Synthesen zu schliessen der Orthoreihe oder, wie Kuhlberg und Beilstein¹⁾ beobachtet, dass die von ihnen dargestellte Metanitrozimmtsäure beim Schmelzen mit Kali und Eisenfeile mit Leichtigkeit Indol liefert und von ihnen als der Metareihe angehörig bezeichnet wird, so kann man sich vorstellen, dass die Ortho- oder Metaverbindung der im Tyrosin enthaltenen Amidophenylmilchsäure bei der Fäulniss ein Molekül Wasser verliert und hierdurch in Ortho- resp. Metaamidozimmtsäure übergeht.

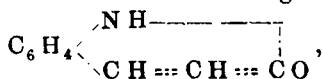


Die Orthoverbindung, als leichter veränderlich, geht entweder in ihr inneres Anhydrid, das Carbostyryl über, welches sich nach

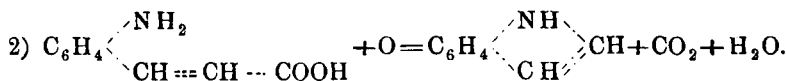
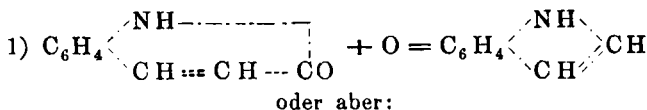
¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 95, 141.

Baeyer¹⁾ von dem Oxindol dadurch unterscheidet, „dass es ebenso wie Cumarin nicht spontan aus der zugehörigen Säure entsteht, sondern nur unter gewissen Bedingungen.“

Sei es nun, dass aus der Orthoverbindung das Carbostyryl,

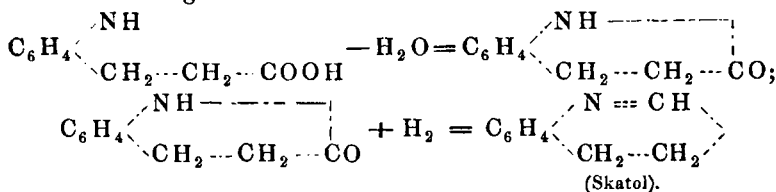


entsteht und daraus durch Aufnahme von Sauerstoff die CO-Gruppe als Kohlensäure wegoxydirt wird, oder aber wie bei der Synthese des Indols aus der Nitrozimmtsäure beim Schmelzen mit Kalilauge und Eisenfeile unter Verlust von Kohlensäure und Wasser das Indol gebildet wird, so kann man sich den Verlauf der Reaction in folgender Weise darstellen:



Das von Brieger²⁾ entdeckte Skatol, welchem nach den Dampfdichtbestimmungen die empirische Formel $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}$ zukommt, könnte aus der viel beständigeren Para- oder Metaverbindung der Amidophenylmilchsäure auf die Weise abgeleitet werden, dass dieselbe zunächst in die entsprechende Amidozimmtsäure übergeht, welche durch den nascirenden Wasserstoff in eine Amidophenylpropionsäure umgewandelt wird.

Aus dieser Säure entsteht zunächst durch Austritt von Wasser ein Hydrocarbostyryl, aus welchem durch Einwirkung von Wasserstoff das Skatol gebildet wird.



Was das Auftreten der einfach substituirten Benzolderivate bei der Fäulniß der Eiweisskörper anbelangt, so entstehen dieselben aus der leichter veränderlichen Orthoamidophenylmilchsäure auf die Weise, dass die Amidogruppe durch Wasserstoff ersetzt wird.

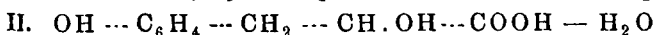
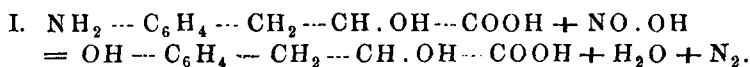
Was das Auftreten der Hydroparacumarsäure, sowie der Paraoxyphenylessigsäure u. s. w. anlangt, so verdanken dieselben ihre Ent-

¹⁾ Diese Berichte XII, 460.

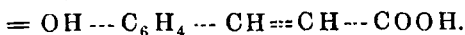
²⁾ Diese Berichte XII, 1985.

stehung derjenigen Modification der im Tyrosin enthaltenden Amidophenylmilchsäure, welche der Parareihe angehört, aus welcher wahrscheinlich auch das Skatol gebildet wird. Die Umwandlung der Amidogruppe bei der Paraverbindung in Hydroxyl geschieht durch den nasirenden Sauerstoff, und sie geht in der Weise vor sich, wie wir es bei der Einwirkung der salpetrigen Säure auf die Amidoverbindungen zu beobachten pflegen. Zu Gunsten dieser Auffassung scheint auch die Thatsache zu reden, dass, wie Kühne¹⁾ nachgewiesen, bei der Eiweisspankreasverdauung Nitrile in nicht unerheblicher Menge gebildet werden.

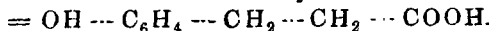
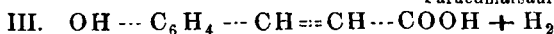
Aus der Paramidophenylmilchsäure entsteht zunächst die Paraoxyphenylmilchsäure, aus welcher dann ebenso, wie für die Ortho- und Metaverbindungen angegeben, die Paraoxyzimmtsäure (Paracumarsäure), aus welcher durch Aufnahme von Wasserstoff die Hydroparacumarsäure, aus dieser wieder durch Oxydation die Paraoxyessigsäure und aus letzterer wieder zum Theil durch Oxydation die Paraoxybenzoëssäure, zum Theil aber unter Verlust von Kohlensäure das Parakresol und Phenol entstehen.



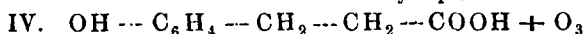
Paraoxymilchsäure.



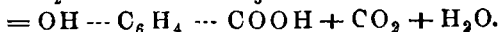
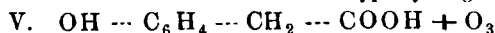
Paracumarsäure.



Hydroparacumarsäure.

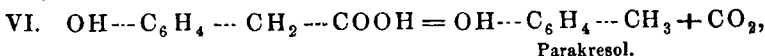


Paraoxyphenylessigsäure.

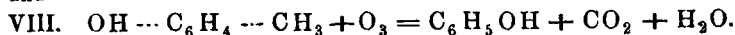
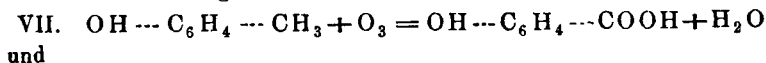


Paraoxybenzoëssäure.

Die Paraoxyphenylessigsäure geht zum Theil in Paraoxybenzoëssäure, zum Theil aber in Parakresol über.



welches durch Oxydation einerseits in Paraoxybenzoëssäure, andererseits in Phenol umgewandelt werden kann.



¹⁾ Diese Berichte VIII, 206.

Um die chemische Constitution des Tyrosins zu ergründen, habe ich die Barth'schen Schmelzversuche in Angriff genommen, ferner wird es nothwendig sein, durch gemässigte Oxydation oder auf anderem Wege die Mengenverhältnisse der gebildeten Säuren von niedrigerem Kohlenstoffgehalte festzustellen, und von den Phenylmilchsäuren aus zur Synthese des Tyrosins und des Skatols zu schreiten. Indem ich mir die obgenannten auf die Synthese des Tyrosins und Skatols hinielenden Arbeiten vorbehalte, werde ich seiner Zeit von den Resultaten derselben der Gesellschaft Bericht erstatten.

Pathochemisches Laboratorium der Universität Klausenburg,
am 10. Februar 1880.

Nachschrift. Die mit der gestrigen Post erhaltene No. 2 dieser Berichte, in welcher die HH. A. d. Baeyer und O. J. Jackson „über die Synthese des Methylketols, eines Isomeren des Skatols“ berichten, konnte ich bei meiner Abhandlung leider nicht mehr in Betracht nehmen.

92. Br. Pawlewski: Ueber die Geschwindigkeit der Reactionen.

[Vorläufige Mittheilung.]

(Eingegangen am 19. Februar; verlesen in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Die HH. Boguski und Kajander¹⁾ schliessen aus ihren Experimenten über die Geschwindigkeit der Reactionen von Salzsäure, Bromwasserstoff und Salpetersäure auf karrarischem Marmor, dass die Geschwindigkeit umgekehrt proportional den Molekulargewichten genannter Säuren ist. Ich veränderte die Methode ihrer Versuche insofern, als ich anstatt des Marmors und einer Reihe von Säuren nur eine Säure (Salzsäure oder Salpetersäure) von bekannter Concentration und frisch dargestelltes, gefälltes, reines Barium-, Strontium- oder Calciumcarbonat nahm. Gleiche Theile (0.5 bis 2 g) dieser Carbonate wurden mit dem gleichen Wasservolum gemischt, der Einwirkung gleicher Volume der Säuren unterworfen, und die Dauer der Kohlensäureentwicklung notirt. Nach dieser Methode erhielt ich Zahlen, welche in folgender Tabelle zusammengestellt sind.

Diese allerdings noch wenig zahlreichen und nicht gut übereinstimmenden Daten zeigen jedoch, dass hier wirklich eine Regelmässigkeit vorliegt, welche aber nicht der Art ist, wie die HH. Boguski und Kajander glauben. Diese Zahlen zeigen vielmehr, dass die Geschwindigkeit der Reactionen umgekehrt propor-

¹⁾ Diese Berichte X, 34.