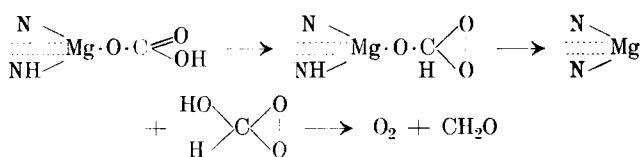


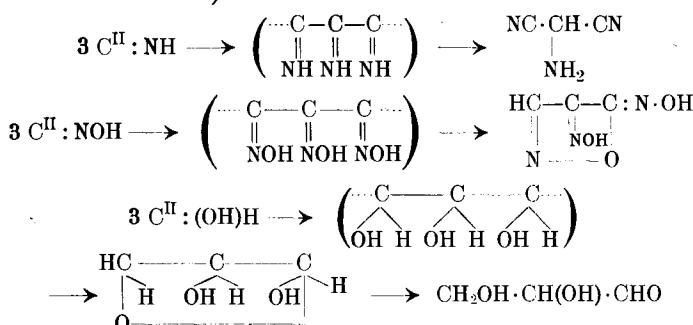
Schließlich dürften die Betrachtungen auch für das Verständnis der während der Kohlensäure-Assimilation in der Pflanze sich abspielenden Reaktionen von Bedeutung sein. Willstätter und Stoll<sup>67)</sup> haben festgestellt, daß auf 1 Mol aufgenommene Kohlensäure genau 1 Mol Sauerstoff abgegeben wird. Sie schließen hieraus, daß die Reaktion unter Überspringen der Oxydationsstufe der Ameisensäure vom Hydrat der Kohlensäure sofort bis zu der niedrigsten Oxydationsstufe, derjenigen des Formaldehyds, verläuft.

Nach der Theorie von Willstätter und Stoll tritt Kohlensäure mit Chlorophyll in Reaktion unter Bildung einer dissoziierbaren Anlagerungsverbindung. Die bei der Lichtabsorption aufgenommene Energie wirkt im Molekül des Additionsproduktes umlagernd auf den Kohlensäurerest, der unter Energieaufnahme zu einem Peroxyd umgeformt wird, das dann weiter unter dem Einfluß eines im Protoplasma enthaltenen Enzyms Sauerstoff abspaltet. Für die Umlagerung und die dann eintretende Spaltung des Moleküls wird folgendes Reaktionsschema aufgestellt:



<sup>67)</sup> Willstätter u. Stoll, Die Assimilation der Kohlensäure.

Es ist nun sehr wahrscheinlich, daß es gar nicht erst zur Bildung von Formaldehyd kommt, sondern daß der Rest  $\text{C}(\text{OH})\text{H}$  (Hydroxy-methylen), der vielleicht zunächst noch in lockerer Verbindung mit dem Chlorophyllkomplex bleibt, sofort, nachdem Sauerstoff abgespalten ist, eine Polymerisation erfährt. Diese dürfte sich in entsprechender Weise wie bei der Blausäure<sup>68)</sup> und bei der Knallsäure<sup>69)</sup> vollziehen.



Neben der Polymerisation zu Glycerinaldehyd kann auch Hydroxy-methylen durch Zusammenschluß zweier Moleküle Glykolaldehyd liefern, und von diesen beiden Oxyaldehyden ausgehend, ist die im Pflanzenorganismus sich vollziehende Synthese von Hexosen und Pentosen leicht verständlich.

[A. 76.]

<sup>68)</sup> R. Wippermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 7, 767 [1874]; ebenda 12, 2162 [1879]; vgl. auch Nef, LIEBIGS Ann. 287, 347 [1895].

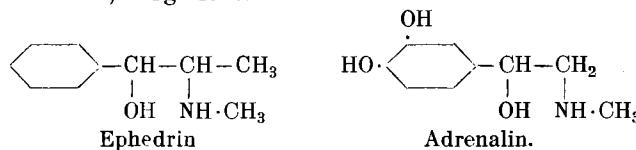
<sup>69)</sup> H. Wieland u. H. Heß, Ber. Dtsch. chem. Ges. 42, 1351 [1909].

## Über die Alkaloide des Tierreichs.

Von Prof. Dr. M. SCHENCK, Leipzig.

(Eingeg. am 23. März 1927.)

Unter Alkaloiden verstand man früher ausschließlich die im Pflanzenreich in weiter Verbreitung vorkommenden, mehr oder minder kompliziert aufgebauten, basischen Verbindungen, die vielfach durch starke pharmakologische Wirkungen ausgezeichnet sind und aus diesem Grunde in großem Umfang arzneiliche Anwendung finden. Die Fortschritte der Tierchemie nötigten dazu, den Begriff der Alkaloide zu erweitern und ihm auch die im Tierkörper aufgefundenen basischen Stoffe zu subsumieren. Die Berechtigung einer solchen Auffassung leuchtet ohne weiteres ein, wenn man beispielsweise ein typisches Pflanzenalkaloid, das Ephedrin, hinsichtlich seiner Konstitutionsformel mit einem typischen basischen Produkt des Tierkörpers, dem Adrenalin, vergleicht:



Der chemischen Analogie entspricht eine Ähnlichkeit im pharmakologischen Verhalten<sup>1)</sup>. Was die Entstehungsweise der Alkaloide in den Pflanzen anbetrifft, so können nach einer einleuchtenden Theorie mit großer Wahrscheinlichkeit genetische Beziehungen zu den stickstoffhaltigen Bestandteilen der Protoplasma- und Zellkernstoffe (Proteine, Phosphatide, Nucleinsäuren usw.) angenommen werden. Wenn dem so ist, wäre auch nicht einzusehen, weshalb nicht die tierische Zelle ebenso wie

<sup>1)</sup> Ephedrin kommt neuerdings als Adrenalin-Ersatzmittel in den Handel (Ephetonin - Merck).

die pflanzliche zur Produktion von Alkaloiden befähigt sein sollte, wenn auch die Bildung der besonders kompliziert aufgebauten Basen, wie des Morphins und vieler anderer, dem Pflanzenreich vorbehalten zu sein scheint.

Im folgenden soll eine kurze Übersicht über die tierischen Alkaloide, deren Kenntnis namentlich in den letzten zwei Dezennien manche wertvolle Bereicherung erfahren hat, gegeben werden<sup>2)</sup>. Vorausgeschickt sei, daß es nicht immer leicht ist, zu entscheiden, ob ein in tierischen Materialien aufgefundenes Produkt wirklich dem Stoffwechsel der Tierzelle entstammt, oder aber seine Entstehung auf Fäulnisprozesse oder andere bakterielle Vorgänge zurückzuführen ist<sup>3)</sup>.

Um mit den einfachsten aliphatischen Aminen zu beginnen, so sind Methylamin in der Heringsslake und im Blut von Crustaceen, Dimethyl- und Trimethylamin ebenfalls in der Heringsslake, das letztere auch im Lebertran sowie im Blut und Harn aufgefunden worden. Als Muttersubstanzen für diese Amine kommen Glykokoll, Cholin, Betain, Trimethylaminoxyd u. a. in Betracht, wenn man nicht an eine Methylierung von Ammoniak denken will. Trimethylaminoxyd,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}: \text{O}$  wurde von Suwa in den Muskelextrakten des Dornhaies aufgefunden, von Henze später auch aus den Muskeln der Cephalo-

<sup>2)</sup> Hier sind vor allem die Untersuchungen von F. Kutscher und D. Ackermann und ihren Mitarbeitern zu nennen, eine Zusammenfassung ihrer Arbeiten geben K. u. A. in der Ztschr. Biol. 84, 181 [1926].

<sup>3)</sup> Bezüglich der Literatur sei, wo nicht besondere Angaben gemacht sind, auf die einschlägigen Lehr- und Handbücher der Biochemie verwiesen.

poden isoliert. Poller und Linneweh fanden diese Base in der frischen Muskulatur und im Hoden des Hering. Nachdem bereits Suwa festgestellt hatte, daß die Substanz im Stoffwechsel des Wirbeltieres reduziert wird, haben neuerdings D. Ackermann, K. Poller und W. Linneweh<sup>4)</sup> Trimethylaminoxyd als biologischen Wasserstoffakzeptor im Sinne der Wielaandschen Dehydrierungstheorie erkannt. Tetramethylammoniumhydroxyd, „Tetramin“,  $(\text{CH}_3)_4\text{N} \cdot \text{OH}$  ist von D. Ackermann, F. Holtz und H. Reinwein<sup>5)</sup> aus Aktinien gewonnen worden. Wie alle quartären Ammoniumbasen und verwandte Substanzen, ist das Tetramin durch curareartige Wirkung ausgezeichnet. Athylamin,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$  hat man unter den flüchtigen Riechstoffen des Zibeths, des salbenartigen Drüsensekrets der Zibetkatze, vermutet, es könnte durch Decarboxylierung von Alanin entstanden sein. n-Butylamin,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  ist von Gautier und Mourguès im Lebertran aufgefunden worden, als Muttersubstanz dieser Base könnte  $\delta$ -Aminovaleriansäure bzw. Arginin oder auch Prolin in Betracht gezogen werden. Auch eine Verbindung von der Zusammensetzung des Hexylamins,  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$  haben Gautier und Mourguès aus Lebertran isoliert. Andere einfache Aminbasen, deren Entstehung wohl zweifellos durch Tätigkeit von Bakterien bedingt ist, seien hier übergangen.

Von Aminoalkoholen ist der einfachste der Aminoäthylalkohol oder das Colamin,  $\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  bisher im freien Zustande weder im Pflanzen- noch im Tierreich nachgewiesen worden; immerhin ist mit seiner gelegentlichen Auffindung zu rechnen, da er Bestandteil des Kephalins und anderer Phosphatide ist und auch durch bakterielle Decarboxylierung einer Eiweißaminosäure, des Serins, (und damit vielleicht auch im tierischen Stoffwechsel) entstehen kann (Nord). Ebenso wie Colamin sind zwei andere Aminoalkohole: Glucosamin,  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ , und Sphingosin,  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}$ , bisher nur als Bausteine komplizierterer Verbindungen in der Natur aufgefunden worden. Dagegen kommt Cholin,  $(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ , der bekannteste stickstoffhaltige Bestandteil der Phosphatide, auch im freien Zustand in Pflanze und Tier vor. Seit seiner Entdeckung in der Galle durch Strecker (1862) hat man Cholin aus verschiedenen tierischen Organen und Flüssigkeiten, in neuester Zeit auch aus der Milch von Ziege<sup>6)</sup> und Kuh<sup>7)</sup> isoliert.<sup>8)</sup> Über die Entstehung des Cholins in der lebenden Zelle ist nichts Sichereres bekannt. Es könnte durch Methylierung von Colamin oder durch  $\text{CO}_2$ -Abspaltung aus einem methylierten Serin, vielleicht auch durch Reduktion aus dem gleich zu besprechenden Betain (Staněk) hervorgehen. Trier nimmt eine Synthese von zunächst stickstofffreiem Lecithin an, das durch Aminierung in Colaminlecithin übergehen soll, während dieses durch Methylierung Cholinlecithin bildet. Das in Organen usw. frei auftretende Cholin würde dann erst sekundär durch Zersetzung von Lecithin entstanden sein. Von den physiologischen Wirkungen des Cholins sollen der antagonistische Effekt gegenüber dem Adrenalin bei der Regulierung des Blutdrucks (Lohmann) sowie die Förderung der Darmperistaltik durch Reizung des Auerbachschen Plexus genannt werden. Da Cholin in der Darmwand sich findet, hat man es als ein Hormon der Darmbewe-

gung aufgefaßt.<sup>9)</sup> Vielleicht wird es auch in der Darmwand zu Acylcholinen verestert, die die Darmtätigkeit noch stärker anregen als Cholin selbst (Le Heux). Dem Cholin nahe steht eine Base, die durch Wasserabspaltung aus ihm entstanden gedacht werden kann, das Neurin:  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{N}(\text{OH})(\text{CH}_3)_3$ . Auf chemischem Wege hat sich allerdings eine solche Abspaltung bis jetzt nicht verwirklichen lassen, dagegen findet unter bestimmten Bedingungen eine bakterielle Umwandlung von Cholin in Neurin statt (E. Schmidt). Neurin kommt in den Nebennieren vor (Lohmann), in kleiner Menge auch im normalen Menschenharn (Kutschér und Lohmann), ferner neben anderen Basen im Harn von Hunden, denen die Nebenschilddrüsen entfernt worden sind (Koch). Pharmakologisch ist Neurin im allgemeinen dem Cholin ähnlich, doch ist es wesentlich giftiger als dieses. Um eine Methylengruppe reicher als Cholin, wenn auch kein direktes Homologes dieser Base, ist das einen Trimethylaminikern enthaltende Neosin, das zuerst von Kutschér im Säugetiermuskel entdeckt, später auch bei Cyclostomen, Arthropoden und Mollusken aufgefunden worden ist<sup>10)</sup>.

Betain oder Trimethylglykokoll,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO}$

kommt im Pflanzenreich in weiter Verbreitung vor, aber auch im Tierreich ist es nicht selten. Nachdem bereits Brieger (1886) diese Base in der Mießmuschel gefunden hatte, ist man ihr später in tierischen Untersuchungsobjekten wiederholt begegnet, so beispielsweise im Krabbenextrakt (Ackermann und Kutschér), im Muskelextrakt des Dornhaies (Suwa), in der Ochseniere (Bebeschin) usw., neuerdings auch im menschlichen Fruchtwasser<sup>11)</sup>. Pharmakologisch ist Betain eine indifferente Substanz; bezüglich seiner Entstehung im Organismus dürfte die Annahme, daß es durch Methylierung des Glykokolls entsteht, am meisten Wahrscheinlichkeit für sich haben. Von besonderem Interesse ist die Auffindung einer komplizierten Base, die bei der Hydrolyse Betain abspaltet und aus diesem Grunde als Betainogen bezeichnet wird. D. Ackermann, F. Holtz und H. Reinwein<sup>12)</sup> isolierten diese Substanz, der die Zusammensetzung  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  zukommt, aus der Seewalze, und erörtern die Möglichkeit, daß sie auch in biologischem Sinne als die bzw. als eine Muttersubstanz des Betains angesehen werden kann. In diesem Falle würde nicht freies Glykokoll methyliert werden, sondern die Methylierung müßte schon vor der Abspaltung dieser Aminosäure aus einem größeren Molekül stattgefunden haben. Eine dem gewöhnlichen Glykokoll-betain homologe Base, das  $\beta$ -Homobetain,  $(\text{HO})(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , ist nach Engeland vermutlich im Fleischextrakt vorhanden, es entsteht auch bei der Oxydation von Carnitin (s. unten) mit Calciumpermanganat. Ein noch höheres Homologes des Betains, das  $\gamma$ -Butyrobetain<sup>13)</sup>,  $(\text{HO})(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$  isolierte Takeda im Kutschér'schen Laboratorium aus dem Harn von mit Phosphor vergifteten Hunden, es erwies sich als identisch mit einem von Brieger aus faulem Pferdefleisch isolierten „Pto-main“, und dürfte seine biologische Entstehung einer Methylierung der  $\gamma$ -Aminobuttersäure, die ihrerseits aus Glutaminsäure sich bilden kann, verdanken. Carnitin (Novain) findet sich im Säugetiermuskel (Gule-

<sup>4)</sup> Ztschr. Biol. 85, 435 [1927]. <sup>5)</sup> Ebenda 79, 113 [1923].

<sup>6)</sup> Helmut Müller, ebenda 83, 239 [1925].

<sup>7)</sup> N. Tolkatschewskaja, Chem. Ztrbl. 1927 I, 1331.

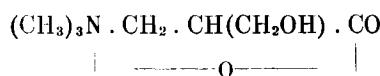
<sup>8)</sup> Siehe Nachtrag <sup>17)</sup>.

<sup>9)</sup> Siehe Nachtrag <sup>36)</sup>. <sup>10)</sup> Vgl. S. 1081, Fußnote 2.

<sup>11)</sup> Flößner u. Kirstein, Ztschr. Biol. 84, 510 [1926].

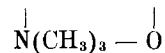
<sup>12)</sup> Ebenda 80, 163 [1924]. <sup>13)</sup> Siehe Nachtrag <sup>37)</sup>.

witsch und Krimberg) und hat nach England<sup>11)</sup>



wahrscheinlich die obenstehende Strukturformel. Zum Carnitin scheinen zwei andere Basen in Beziehung zu stehen, die von Kutschcher aus normalem Frauenharn bzw. aus Fleischextrakt und Harn isoliert wurden: Reduktonovain und Oblitin. Die Konstitution dieser Basen ist noch nicht sicher festgelegt, Krimberg hält Oblitin für den Äthylester des Carnitins.

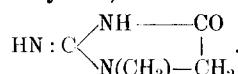
Wenn wir uns den basischen Verbindungen der aliphatischen Reihe, die mehrere Stickstoffatome enthalten, zuwenden, so sind zunächst die beiden bekannten Fäulnisprodukte Putrescin (Tetramethylendiamin),  $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , und Cadaverin (Pentamethylendiamin),  $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , zu nennen. Die Muttersubstanzen dieser Basen sind Ornithin (Arginin) und Lysin, also Stoffe, die ihrer chemischen Natur entsprechend auch zu den Alkaloiden gerechnet werden könnten, ihrer biologischen Funktion nach aber „Bau- steine“ des Eiweißmoleküls sind. Putrescin und Cadaverin hat man bei einer seltenen Stoffwechselanomalie des Menschen, der Cystinurie in Harn und Kot aufgefunden. Ob ihr Auftreten im Harn lediglich auf Resorption aus dem Darmkanal, wo die beiden Basen durch Fäulnisvorgänge entstehen könnten, zurückzuführen ist, oder ob sie außerdem oder ausschließlich im Stoffwechsel des Cystinurikers gebildet werden, ist noch nicht entschieden worden. Durch erschöpfende Methylierung des Ornithins läßt sich ein Hexamethylornithin,  $(HO)(CH_3)_3N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , gewinnen,



das einer von Ackermann aus Hunde- und Pferdemuskel isolierten Base, dem Myokynin sehr nahe steht und von diesem vielleicht nur durch Stereoisomerie verschieden ist. Auch aus menschlichen Muskeln konnte Myokynin erhalten werden (England und Biehler). Als ein Derivat des Putrescins ist eine basische Verbindung anzusehen, die zuerst von Schreiner aus menschlichem Sperma isoliert worden war, das Spermin. Auch in verschiedenen tierischen Organen ist diese Base enthalten, für die Darstellung im großen eignet sich besonders Rinderpankreas. Spermin ist durch Dudley, Rosenheim und Starling<sup>12)</sup> einerseits, durch Wrede, Fanselow und Strack<sup>13)</sup> andererseits als ein Tetramethylendiamin-Abkömmling von folgender Konstitution erkannt worden:  $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , durch Synthese des Spermats ist diese Strukturformel sichergestellt.\*)

Eine in der Natur, wenn auch selten vorkommende, stark basische Verbindung ist das Guanidin,  $HN : C(NH_2)_2$ . Zuerst von Schulze in den Keimlingen von *Vicia sativa* nachgewiesen, wurde es später von Kutschcher und Otori im Pankreasautolysat, neuerdings von Ackermann, Holtz und Reinwein<sup>14)</sup> im Riesenkieleschwamm (*Geodia gigas*) aufgefunden. Als Muttersubstanz des Guanidins kommt Arginin in Betracht (u. U. auch Guanin), doch ist auch eine synthetische Bildung, etwa aus Harnstoff und Ammoniak,

die in jüngster Zeit rein chemisch sich hat verwirklichen lassen<sup>15)</sup>, nicht ganz ausgeschlossen. Von einfachen Methylabkömmlingen des Guanidins sind bisher mit Sicherheit nur Monomethylguanidin,  $HN : C(NH_2) (NHCH_3)$ , und as-Dimethylguanidin,  $HN : C(NH_2) (N[CH_3]_2)$  in natürlich vorkommenden Untersuchungsobjekten nachgewiesen worden. Methylguanidin hat man aus Fleischextrakt, Harn und manchen anderen tierischen Materialien isoliert, as-Dimethylguanidin im Hundeharn nach Verfütterung von Liebig's Fleischextrakt aufgefunden (Kutschcher und Lohmann), auch im Stierhoden soll die zweifach methylierte Base vorkommen (Leibfreid<sup>16)</sup>). Methyl- und as-Dimethylguanidin dürften ihre Entstehung einem Abbau des Kreatins (Kreatinins) verdanken, sie sind wie Guanidin durch bestimmte physiologische Effekte, von denen besonders die Muskelwirkungen (Zuckungen usw.) betont werden sollen, ausgezeichnet. Da die nach Eingabe der methylierten Guanidine auftretenden Erscheinungen Ähnlichkeit zeigen mit den Krankheitsbildern der parathyreopriven (durch Entfernung der Nebenschilddrüsen bedingten) und der idiopathischen Tetanie, wird von manchen Forschern das Wesen dieser Symptomkomplexe in einer Guanidinvergiftung gesucht.\*). In Einklang damit steht, daß Koch bei Hunden nach Exstirpation der Nebenschilddrüsen im Harn neben Methylguanidin und anderen Basen Guanidin, as-Dimethylguanidin und vielleicht auch die symmetrische Dimethylverbindung,  $HN : C(NHCH_3)_2$ , nachweisen konnte, und auch bei Tetaniefällen in Harn und Faeces methylierte Guanidine gefunden wurden (Sharp, Frank u. a.). Auf die ganze Frage kann hier nicht näher eingegangen werden. Zwei schon lange bekannte Guanidinderivate sind das Kreatin, die Methylguanidinessigsäure,  $HN : C(NH_2) (N[CH_3] \cdot CH_2 \cdot COOH)$ , und sein inneres Anhydrid, das Kreatinin,



Kreatin ist im Jahre 1835 von Chevreul in den Muskeln aufgefunden worden, während Kreatinin 1844 von Pettenkofer im Harn entdeckt wurde. Kreatinin kann als Umwandlungsprodukt des Kreatins angesehen werden, die Entstehung des letzteren im Organismus ist noch nicht völlig geklärt. Als Muttersubstanz des Kreatins wird meist Arginin angesehen, das nach einer Theorie von Knop und Neubauer über Guanidinbuttersäure und Guanidinessigsäure mit nachfolgender Methylierung in Kreatin übergehen könnte, wenn auch ein strikter experimenteller Beweis für diese Annahme bis jetzt nicht hat erbracht werden können<sup>17)</sup>. Das alternative Vorkommen des Kreatins (Kreatinins) ausschließlich bei Wirbeltieren, von freiem Arginin ausschließlich bei Wirbellosen, ein gegensätzliches Verhalten, das Kutschcher und Ackermann<sup>18)</sup> zu einer Einteilung der Tiere in Kreatinaten und Akreatinaten, entsprechend der morphologischen Trennung in Vertebraten und Avertebraten, geführt hat, deutet aber fast mit Sicherheit auf die Entstehung von Kreatin aus Arginin im Stoffwechsel hin. Eine besondere Auffassung von der Kreatinbildung vertritt Riesser, der Cholin und Betain als Mutter-

<sup>15)</sup> Blair, Chem. Ztrbl. 1926 I, 2326.

<sup>16)</sup> Ztschr. physiol. Chem. 139, 82 [1924]; vgl. dagegen H. Müller, Ztschr. Biol. 82, 573 [1925].

<sup>17)</sup> Siehe Nachtrag <sup>38)</sup>.

<sup>18)</sup> Vgl. K. Thomas, J. Kapphammer und B. Flaschenträger, Ztschr. physiol. Chem. 124, 75 [1922].

<sup>19)</sup> Ztschr. Biol. 84, 185 [1926].

<sup>11)</sup> Ber. Dtsch. chem. Ges. 54, 2208 [1921].

<sup>12)</sup> Chem. Ztrbl. 1927, I, 417, 418.

<sup>13)</sup> Ztschr. physiol. Chem. 163, 219 [1927].

<sup>14)</sup> Ztschr. Biol. 82, 278, [1924].

<sup>15)</sup> Siehe Nachtrag <sup>38)</sup>.

substanzen des Kreatins ansieht, sie sollen zunächst in Methylglykokoll (Sarkosin),  $(\text{CH}_3\text{HN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH})$ , übergehen, das dann mit Harnstoff Kreatin bildet. Die Riessersehe Anschauung hat in jüngster Zeit durch Versuche von A b d e r h a l d e n und B u a d z e<sup>19)</sup> eine Stütze erhalten. Die größte Bedeutung von allen in der Natur vorkommenden Guanidinverbindungen besitzt wohl das Arginin,  $\text{HN} : \text{C}(\text{NH}_2)(\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}[\text{NH}_2] \cdot \text{COOH})$ , das als Baustein keinem Eiweißstoff zu fehlen scheint, auch in freier Form ist es bei Tieren nachgewiesen worden (s. oben). In biologischem Sinne kann es aber nicht eigentlich als Alkaloid angesehen werden und soll deshalb hier nicht weiter besprochen werden. Nur beiläufig sei bemerkt, daß Arginin, mit Korksäure säureamidartig verknüpft, ein Bestandteil des Bufotoxins, des Giftstoffes der einheimischen Kröte ist (Wieland und Alles<sup>20)</sup>). Als ein decarboxyliertes Arginin ist das Agmatin aufzufassen:  $\text{HN} : \text{C}(\text{NH}_2)(\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2)$ . Diese Base wurde von Kossel im hydrolysierten Heringssperma und kurz darauf von Kutschcher und Engeland im Mutterkorn gefunden. Steudel und Suzuki wiesen nach, daß Agmatin in reifen Heringstestikeln vorgebildet zugegen ist, also nicht erst durch Hydrolyse entsteht, Holtz konnte die Gegenwart dieser Substanz unter den Extraktstoffen des Riesenkieleschwammes feststellen. Von Interesse ist, daß Agmatin (wie übrigens auch Guanidin selbst und andere Guanidinderivate) eine blutzucker senkende Wirkung besitzt, und daß eine ihm verwandte Verbindung von noch nicht bekannt gegebener Konstitution unter dem Namen „Synthalin“ als antidiabetisches Mittel empfohlen wird (Frank, Nothmann und Wagner<sup>21)</sup>). Von Kutschcher und Engeland wurde eine basische Substanz im Fleischextrakt und Harn aufgefunden und als Vitiatin bezeichnet, Kutschcher schreibt dieser Verbindung die folgende Konstitution zu:  $\text{HN} : \text{C}(\text{NH}_2) \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{NH}_2) : \text{NH}$ . H. Schotte und H. Priebe<sup>22)</sup>, die einen Körper von der angegebenen Struktur synthetisch herstellten, fanden, daß die künstlich bereitete Base zwar manche Ähnlichkeit mit dem Vitiatin besitzt, daß aber im Schmelzpunkte der Goldsalze beider Verbindungen eine wesentliche Differenz besteht. Die Identität des synthetisch erhaltenen Produktes mit dem Vitiatin ist daher noch nicht erwiesen. Mit *d*, *l*-Propylendiguanidin,  $\text{HN} : \text{C}(\text{NH}_2) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{NH}_2) : \text{NH}$ , scheint Vitiatin nicht identisch zu sein, eher vielleicht mit Trimethylen guanidin,  $\text{HN} : \text{C}(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}(\text{NH}_2) : \text{NH}$ , (M. Schenck und H. Kirchhoff<sup>23)</sup>.

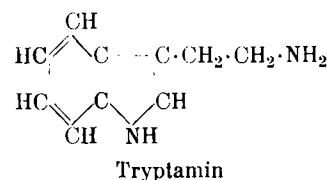
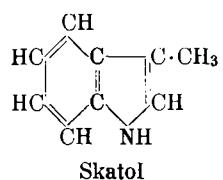
Von alkaloidischen Verbindungen, die sich vom Benzol ableiten, sind Tyramin und Adrenalin anzuführen. Tyramin (p-Oxyphenyläthylamin),  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , unterscheidet sich durch das Fehlen von  $\text{CO}_2$  von dem bekannten Eiweißspaltstück Tyrosin und entsteht aus diesem durch Bakterienwirkung. Als tierisches Stoffwechselprodukt ist Tyramin bis jetzt nur im Speichelsekret des Tintenfisches aufgefunden worden (Henze). Adrenalin ist ein Brenzcatechinchromabkömmling von der oben (S. 1081) angegebenen Struktur, und zwar ist die natürlich vorkommende Form *l*-Adrenalin; es findet sich in der Nebenniere (im Markteil dieses Organs), auch im Speichel einer Kröte (Bufo agua) hat man es nachgewiesen. Es dürfte biochemisch aus Tyrosin oder einer verwandten Aminosäure hervor-

gehen. Über die Wirkungen des Adrenalins, von denen nur die blutdrucksteigernde erwähnt werden soll, liegt eine umfangreiche Literatur vor, auf die hier nicht eingegangen werden kann. Als ein Derivat des Tyrosins ist nach den neuesten Feststellungen Harington<sup>24)</sup> das von Kendall aus der Schilddrüse isolierte Thyroxin anzusehen, es leitet sich von einer Verbindung der Formel:



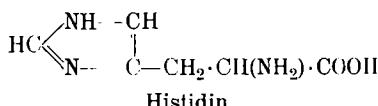
ab, in welche noch vier Jodatome von unbekannter Stellung durch Substitution einzufügen sind.

Zu der Eiweißaminosäure Tryptophan, der Indolamino propionsäure,  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ , steht eine Verbindung in Beziehung, die als Fäulnisprodukt bekannt ist, aber auch in einem tierischen Sekret, dem Zibet, aufgefunden wurde: Das Skatol. Ferner ist hier

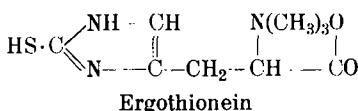


Tryptamin zu nennen, das in geringer Menge aus dem Harn Pellagrakranker isoliert werden konnte (Sullivan), es ist aber nicht entschieden, ob es im Stoffwechsel der Kranken gebildet, oder lediglich als Darmfäulnisprodukt resorbiert wird. Im Organismus der Säugetiere erfolgt der Abbau des Tryptamins über Indoläthylalkohol zu Indolessigsäure<sup>25)</sup>. Über Kynurensäure vgl. unten.

Zu den basischen Eiweißbausteinen gehört außer Lysin und Arginin (Ornithin) auch das Histidin, die Imidazolylaminopropionsäure,  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ . Außer als Eiweißkomponente findet sich Histidin



auch im freien Zustande: im Blut, im normalen menschlichen Harn, im Gehirn, im Fischfleisch usw. Im Harn kommt anscheinend auch das nächst niedere Homologe des Histidins, die Imidazolylaminoessigsäure vor (Engeland), ein isomeres Histidin wollen japanische Forscher im Extrakt des Bonitofleisches aufgefunden haben. Aus dem Mutterkorn isolierte Tannet, eine schwefelhaltige Base von der Zusammensetzung  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ , Ergothionein, das Betain eines Thiohistidins. In jüngster Zeit ist Ergothionein auch im Blut festgestellt worden (Thiasin\*); Bene-



dict, Newton, Behre, Dakin<sup>26)</sup>. Als ein Dipeptid, das aus Histidin und  $\beta$ -Alanin besteht, ist das Carnosin aufzufassen, eine Base, die unter den Extraktivstoffen der Muskeln 1900 von Gulewitsch und Amiradžibī aufgefunden wurde. Der später von Kutschcher aus Liebigs Fleischextrakt isolierte und als Ignnotin bezeichnete Körper steht

<sup>24)</sup> Chem. Ztrbl. 1926, II, 245.

<sup>25)</sup> Literatur s. bei Guggenheim, Die biogenen Amine, 2. Aufl. 1924, S. 335.

<sup>26)</sup> Siehe Nachtrag<sup>40)</sup>.

<sup>26)</sup> Chem. Ztrbl. 1927, I, 1312.

<sup>19)</sup> Ztschr. physiol. Chem. 164, 280 [1927].

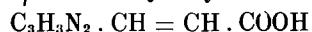
<sup>20)</sup> Ber. Dtsch. chem. Ges. 55, 1789 [1922].

<sup>21)</sup> Klin. Wchschr. 1926, 2100.

<sup>22)</sup> Ztschr. physiol. Chem. 153, 67 [1926].

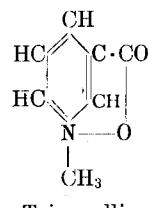
<sup>23)</sup> Ebenda 158, 90 [1926].

dem Carnosin sehr nahe, er ist mit ihm isomer oder identisch. Carnosin findet sich in den Muskeln der meisten Wirbeltiere, auch im Carcinomgewebe ist es nachgewiesen worden. Der Base kommt die Strukturformel eines  $\beta$ -Alanylhistidins zu:  $C_9H_{12}N_2 \cdot CH_2 \cdot CH(COOH) \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ . Die Entstehung des Carnosins im Tierkörper kann man sich so vorstellen, daß die beiden Komponenten unter Wasseraustritt zusammengetreten, das  $\beta$ -Alanin dürfte dabei dem Eiweißbaustein Asparaginsäure,  $HOOC \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ , entstammen, denn diese geht bei einem biochemischen Vorgang (Fäulnis) unter  $CO_2$ -Abspaltung in  $\beta$ -Aminopropionsäure über (Ackermann). Selbstverständlich sind auch andere Möglichkeiten der Bildung des Carnosins vorhanden; beispielsweise könnte Histidin in peptidartiger Bindung mit Asparaginsäure aus dem Eiweißmolekül herausgelöst werden und ein solches Asparagyl-histidin die entsprechende Carboxylgruppe verlieren. Von Kutschér und Ackermann<sup>27)</sup> wurde im Maikäfer, Regenwurm und Tintenfisch ein amorphes Avertebrin<sup>\*)</sup> gefunden, das bei der Hydrolyse Leucin und einen die Diazoreaktion gebenden Körper liefert und „gewissermaßen das Carnosin der Avertebraten“ darstellt. Ein Histidylleucin findet sich wahrscheinlich im menschlichen Fruchtwasser (Flößer und Kirstein<sup>28)</sup>). Ein sehr wichtiges biologisches Abbauprodukt des Histidins ist Histamin<sup>\*)</sup> oder  $\beta$ -Imidazolyläthylamin,  $C_9H_{12}N_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , das durch zahlreiche Bakterienarten aus Histidin gebildet wird. Ob es auch als normales Stoffwechselprodukt in den Geweben des Tierkörpers vorkommt, ist noch nicht einwandfrei bewiesen. Koch fand Histamin neben anderen Basen im Harn von Hunden, denen die Nebenschilddrüsen exstirpiert wurden, doch ist es auch bei diesem Befund nicht ganz sicher, ob bakterielle Vorgänge auszuschließen sind. Imidazolyläthylamin ist pharmakologisch eine sehr aktive Substanz; von seinen Wirkungen sei nur der kontraktionserregende Einfluß auf den Uterus hervorgehoben. Unter den Extraktstoffen des Riesenkieselschwamms haben Ackermann, Holtz und Reinwein<sup>29)</sup> eine Base nachgewiesen, die wahrscheinlich als Dimethylhistamin anzusprechen ist. Erwähnt sei noch, daß die schon länger bekannte Urocaninsäure, die als  $\beta$ -Imidazolylacrylsäure



aufzufassen ist nach neueren Untersuchungen von Kotake und Konishi wohl ein normales Zwischenprodukt des Histidinabbaus im Organismus darstellt.

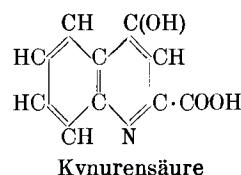
Von Abkömmlingen des Pyridins wurde  $\gamma$ -Picolin von Achelis und Kutschér aus Pferdeharn isoliert, es ist wahrscheinlich ein Zersetzungspunkt alkaloidartiger Bestandteile des Futters. Methylpyridinumhydroxyd,  $C_5H_5N(CH_3)(OH)$  kommt bei Krabben, Miesmuschel und Actinie vor, ferner im normalen menschlichen Harn (Kutschér und Lohmann), wo es dem mit Tabakrauch oder



Trigonellin

<sup>27)</sup> Ztschr. Biol. 84, 181 [1926].<sup>28)</sup> Ebenda 84, 510 [1926]. <sup>29)</sup> Ebenda 82, 278 [1924].\*) Siehe Nachtrag<sup>41)</sup>.

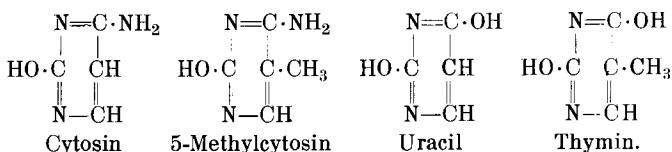
Nahrungs- und Genußmitteln (Kaffee) aufgenommenen Pyridinverbindungen entstammt, sowie im Harn verschiedener Tiere nach Eingabe von Pyridin (His) bzw. von Pyrrol (Shimizu). Von besonderem Interesse ist, daß Trigonellin, das Betain der Nicotinsäure, also wieder ein echtes pflanzliches Alkaloid, auch im Tierreich und zwar beim Seeigel nachgewiesen worden ist (Holtz, Kutschér und Thielmann<sup>30)</sup>). Trigonellin dürfte die Muttersubstanz des Methylpyridiniumhydroxyds sein und seinerseits durch Methylierung aus Nicotinsäure hervorgehen — wenn man dieser auch im Tierreich bisher noch nicht begegnet ist —, zumal da in den Organismus des Hundes eingeführte Nicotinsäure z. T. in Trigonellin verwandelt wird (Ackermann). Als Derivat des Chinolins ist die Kynurensäure,



Kynurensäure

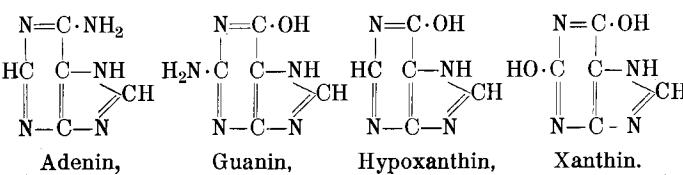
die  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -Chinolincarbonsäure zu nennen. Kynurensäure stammt vom Eiweißbaustein Tryptophan ab und ist als Stoffwechselprodukt des Hundes und des südamerikanischen Steppenwolfs nachgewiesen worden. Auch Kaninchen, welche normalerweise keine Kynurensäure ausscheiden, bilden sie nach Tryptophanverarbeitung. Über den Mechanismus der Umwandlung von Tryptophan in Kynurensäure vgl. Ellinger und Matsukawa<sup>31)</sup>.  $\alpha$ -Methylchinolin findet sich in der Analdrüse des Stinktiers. Vom Isochiolin scheint sich das Salamanderhautgift Samandarin abzuleiten.

Von Abkömmlingen des Pyrimidins sind Cytosin, 5-Methylcytosin, Uracil und Thymin Spaltungsprodukte der Nucleinsäuren, 5-Methylcytosin wurde erst in



neuester Zeit von Johnson und Coghill<sup>32)</sup> im Hydrolysat der Nucleinsäure des Tuberkelbacillus entdeckt. Dabei sind wahrscheinlich nur die beiden ersten Pyrimidine als präformierte Gebilde anzusehen, Uracil und Thymin aber als sekundäre Produkte aufzufassen (vgl. Hahn und Hahnmann<sup>33)</sup>). Im freien Zustande finden sich die Pyrimidine im allgemeinen nicht im Tierkörper, sie entstehen aber bei der Autolyse tierischer Organe.

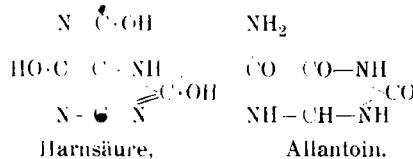
Wie vier Pyrimidinderivate kommen auch vier Abkömmlinge des Purins unter den Spaltungsprodukten der Nucleinsäuren vor: Adenin, Guanin, Hypoxanthin und



Xanthin, aber auch hier sind nur zwei als primäre Bausteine des Moleküls anzusehen: Adenin und Guanin, während Hypoxanthin und Xanthin ihre Entstehung

<sup>30)</sup> Ztschr. Biol. 81, 57 [1924].<sup>31)</sup> Ztschr. physiol. Chem. 109, 259 [1920].<sup>32)</sup> Chem. Ztrbl. 1926, I, 1189. <sup>33)</sup> Ztschr. Biol. 85, 275 [1926]. — In der Hefe nucleinsäure ist Uracil präformiert enthalten (Levene).

sekundären Umwandlungen verdanken. In freier Form hat man die genannten Purinbasen bei der Autolyse tierischer Organe, aber auch sonst in tierischen Geweben und Flüssigkeiten aufgefunden. Hypoxanthin und Xanthin werden im Organismus in Harnsäure verwandelt, die bei manchen Tieren (Mensch, Affe) als Endprodukt



des Nucleinsäurereststoffwechsels erscheint, bei anderen aber noch einen Abbau zu Allantoin erfährt. Ein methyliertes Adenin findet sich unter den Extraktstoffen des Riesenkieleschwamms (Ackermann, Holtz und Reinwein<sup>34</sup>), 7-Methylguanin (Epiguanin) im menschlichen Harn (Krüger und Wulff). Methylierte Xanthine und zwar 1-Methylxanthin, 7-Methylxanthin (Heteroxanthin) und 1,7-Dimethylxanthin (Paraxanthin) sind aus menschlichem Harn isoliert worden, sie entstehen im Organismus durch teilweise Entmethylierung der in unseren Genussmitteln (Tee, Kakao, Kaffee) enthaltenen Alkaloide: Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin), Theobromin (3,7-Dimethylxanthin) und Coffein (1,3,7-Trimethylxanthin).<sup>35)</sup>

Aus der vorstehenden Übersicht, die übrigens auf Vollständigkeit — auch hinsichtlich der Fundstätten der angeführten Verbindungen — keinen Anspruch erheben will, geht hervor, daß die Zahl der bis jetzt isolierten tierischen Alkaloide im Vergleich zu der großen Fülle und Mannigfaltigkeit der Pflanzenbasen eine verhältnismäßig kleine ist, und daß insbesondere basische Substanzen von sehr kompliziertem Aufbau im Tierreich bisher nicht nachgewiesen wurden. Es ist aber daran zu

<sup>34)</sup> Ztschr. Biol. 82, 278 [1924].

\*) Siehe Nachtrag <sup>42)</sup>.

erinnern, daß viele in der Tierwelt aufgefundene basische Verbindungen, weil sie meist nur in sehr kleiner Menge erhalten wurden, bezüglich der Konstitution noch nicht charakterisiert werden konnten und deshalb im vorstehenden eine Erwähnung nicht gefunden haben und daß wohl auch noch manche bisher unbekannte Base in tierischen Untersuchungsobjekten, namentlich bei wirbellosen Tieren, die in chemischer Beziehung den Pflanzen näher stehen als die Wirbeltiere<sup>36)</sup>, festgestellt werden wird.

[A. 39.]

#### Nachtrag.

Arbeiten, welche nach der Drucklegung des Manuskriptes erschienen sind, veranlassen den Verfasser zu folgenden Ergänzungen:

<sup>36)</sup> Die Wirkung des Peristaltikhormons ist nicht mit einer Cholinwirkung zu identifizieren; Zuelzer, Chem. Ztrbl. 1927 I, 1846.

<sup>37)</sup> In Schweineovarien wurden gefunden: Cholin,  $\gamma$ -Homocholin: HO.N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>OH, Neosin,  $\beta$ -Homobetain; Flößner, Ztschr. Biol. 86, 269 [1927]. — Über Vorkommen von  $\gamma$ -Butyrobetain im Reptiliemuskel (Python) siehe Keil, Linneweh, Poller, Ztschr. Biol. 86, 187 [1927]. — Aktinin (aus der Seerose) ist mit  $\gamma$ -Butyrobetain identisch, nicht, wie früher vermutet worden war, mit Stachydrin; Ackermann, Ztschr. Biol. 86, 199 [1927].

<sup>38)</sup> Über Spermidin, H<sub>2</sub>N.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.NH.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.NH<sub>2</sub>, siehe Chem. Ztrbl. 1927 I, 2722.

<sup>39)</sup> Ablehnung der Guanidinhypothese der Tetanie; Kuen, Biochem. Ztschr. 187, 283 [1927].

<sup>40)</sup> Thiasin (Ergothionein) ist identisch mit Sympectothion (aus Blut); Chem. Ztrbl. 1927 I, 3078.

<sup>41)</sup> Avertebrin ist wohl identisch mit Imidazolbutein (aus Schweineovarien); Flößner, a. a. O. — Über Histamin in alkoholischen Extraktten frischer Organe (Leber, Lunge) siehe Chem. Ztrbl. 1927 I, 2925.

<sup>42)</sup> Paraxanthin wurde neuerdings auch in Schweineovarien nachgewiesen, wo es vielleicht durch einen Methylierungsvorgang entsteht; Flößner, a. a. O.

<sup>35)</sup> Kutscherau. Ackermann, ebenda 84, 189 [1926].

## Über die bakterizide Wirkung der Chromosalze und ihre allgemeine Begründung.

Von S. HILPERT, L. PANETH und E. SCHLUMBERGER, Berlin

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Königsberger Zellstoff-Fabriken und Chemische Werke Koholyt A.-G. sowie dem Biologischen Forschungsinstitut des Hauptverbandes deutscher Krankenkassen.

(Eingeg. 22. März 1927.)

Bei der Untersuchung der bakteriziden Eigenschaften des Chinons hat sich ergeben<sup>1)</sup>), daß die chemische Reaktion, welche der Gerbwirkung zugrunde liegt, bei dem bakteriziden Effekt in der gleichen Weise auftritt. Durch quantitative Bestimmung wurde festgestellt, daß in beiden Fällen die primären Aminogruppen des Proteins durch den Chinonring besetzt werden, und zwar unter Bildung von Verbindungen, welche dem Mono-Anilido-Chinon analog sind. Weiter hatte sich ein Unterschied zwischen Coli und Staphylococcen ergeben, indem die ersten relativ unempfindlich gegen Säuren und empfindlich gegen Chinon sind, während die Staphylococcen sich umgekehrt verhalten. Da nun die Säuren quellend wirken, das Chinon dagegen entquellend, so war anzunehmen, daß die spezifische Empfindlichkeit der Bakterien gegen diese Agenzien auf der Empfindlichkeit gegen Quellung und Entquellung beruht. Zunächst ein Verständnis dieses Gegensatzes erschien uns die Untersuchung anderer einfach gebauter Gerbstoffe notwendig. Wir wählten hierzu die Chromosalze. Über ihre bakteriziden Eigenschaften ist bisher noch nichts berichtet worden. Aus

der praktischen Gerberei ist nur bekannt, daß nach der Reaktion der Chromosalze mit der Haut freie Säure vorhanden ist, deren Neutralisation die Vorbedingung für die Herstellung guten Leders bildet.

#### Protokoll 1.

Grünes Cr(OH)SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O — Staphylococcen.

e	2	3	4	5	6	7	Phenol	
							0%	aq
							1	0,5
Minuten:								
4	—	—	—	—	—	—	—	—
16	—	—	—	—	—	—	—	—
64	—	—	—	—	—	—	—	—
240	—	—	—	—	—	—	—	—

Es war also nicht vorauszusagen, in welcher Richtung sich der desinfektorische Effekt bewegen würde. Trat die Säurewirkung in den Vordergrund, so mußte der Effekt bei Staphylococcen stärker sein als bei Coli. Auf der anderen Seite sind die Chromosalze sehr rasch wirkende Gerbstoffe und als solche dem Chinon ähnlich. In dieser Eigenschaft mußten sie hauptsächlich

<sup>1)</sup> Hilpert, Biochem. Ztschr. 166, 72 [1926].