

535. A. Ellinger: Bildung von Putrescin (Tetramethylen-diamin) aus Ornithin.

(Eingegangen am 20. December.)

Der wichtige Befund von E. Schulze und Winterstein¹⁾, dass das Arginin beim Erhitzen mit Barytwasser in Harnstoff und Ornithin zerfällt, hat die Aufmerksamkeit der physiologischen Chemiker dieser Verbindung wieder zugewandt, die, nachdem sie vor etwa 20 Jahren durch M. Jaffé entdeckt war, lange Jahre hindurch eine etwas isolirte Stellung einnahm.

Jaffé²⁾ fand die Dibenzoyl-Verbindung des Ornithins, die Ornithursäure im Harn von Hühnern, welche mit Benzoëssäure gefüttert waren. Er analysirte eine Reihe von Salzen der Base und sprach diese als eine Diamidovaleriansäure an. Diamidosäuren der Fettreihe waren damals weder synthetisch dargestellt, noch im Thier- oder Pflanzen-Körper aufgefunden, und erst als Drechsel³⁾ das Lysin als Spaltungsproduct des Caseïns erhielt und als Diamidocaprinsäure erkannte, war ein Analogon für das Ornithin gefunden. Die in Hüfner's Laboratorium von Klebs⁴⁾ synthetisch dargestellte Diamidopropionsäure zeigte ebenso wie das Lysin die grösste Aehnlichkeit mit dem Ornithin. Hatte die Annahme Jaffé's durch diese Erfahrungen eine wesentliche Stütze erhalten, so stand doch zur vollen Erkenntniss der Constitution des Ornithins die Beantwortung der Frage aus, welches die Stellung der beiden Amidogruppen sei.

Die Versuche, Spaltungsproducte des Ornithins zu erhalten, welche Hr. Prof. Jaffé seiner Zeit anstellte, waren, wie er mittheilte, ohne Resultate geblieben, und analoge Versuche Drechsel's⁵⁾ mit dem Lysin hatten ebenfalls keine einheitlichen Körper ergeben. Ich versuchte deshalb, nicht mit Hülfe chemischer Agentien das Ornithin zu spalten, sondern durch die Wirkung von Fäulnisbakterien.

Schon Baumann und v. Udránszky⁶⁾ machten auf die Beziehungen aufmerksam, welche zwischen dem Ornithin und Putrescin herrschen könnten, welches sie als Tetramethylen-diamin identificirten. Sie stellten in der angeführten Arbeit Untersuchungen über diesen Zusammenhang in Aussicht. Soweit ich aber die Literatur übersehen konnte, sind solche nicht erschienen.

¹⁾ Diese Berichte 30, 2879 u. Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 1 (1898).

²⁾ Diese Berichte 10, 1925 u. 11, 406.

³⁾ Ber. d. math.-phys. Klasse d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. 1892, p. 116.

⁴⁾ Zeitschr. f. phys. Chem. 29, 301 (1894).

⁵⁾ Diese Berichte 25, 2454.

⁶⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. 13, 562 (1889).

Da nun das Tetramethylendiamin als Product der Eiweissfäulniss von Brieger ¹⁾ aufgefunden ist, das Ornithin aber als Spaltungsproduct des Arginins in allen Eiweisskörpern vorgebildet zu sein scheint, so versprach die Anwendung der Fäulnissmethode zur Aufklärung der Constitution des Ornithins Erfolg. Die Versuche rechtefertigten diese Vermuthung.

Salzsaures Ornithin, welches ich nach der von Jaffé beschriebenen Methode aus Ornithursäure durch mehrstündiges Kochen mit concentrirter Salzsäure darstellte, wurde in etwa der hundertfachen Menge Leitungswasser gelöst, mit wenigen Tropfen Sodalösung schwach alkalisch gemacht und mit 2—3 Flocken eines faulenden Pankreas oder einigen Tropfen Pankreas-Faulflüssigkeit versetzt. Die Lösung wurde 3 Tage in einem mit Wattebausch verschlossenen Kolben im Brutschrank bei ca. 30° stehen gelassen. Sie wurde nach Ablauf dieser Frist mit Essigsäure schwach angesäuert, zum Sieden erhitzt, damit die geringen Quantitäten darin enthaltenen Eiweisses entfernt würden, und filtrirt. Das Filtrat wurde nach der Baumann-Schotten'schen Methode mit Benzoylchlorid und Natronlauge geschüttelt. Dabei bildete sich eine unlösliche Benzoylverbindung, die meist schon nach mehrstündigem Stehen krystallinisch wurde. In andern Fällen wurde die unreine Verbindung abfiltrirt, in heissem Alkohol gelöst und in Wasser gegossen, worauf sie sich dann krystallinisch abschied. Schon nach einmaligem Umkrystallisiren zeigte sie den für das Dibenzoyltetramethylendiamin von früheren Beobachtern angegebenen Schmelzpunkt von 176°. Die Elementaranalyse ergab ebenfalls für diesen Körper stimmende Zahlen.

I. 0.2035 g Substanz gaben im offenen Rohr verbrannt 0.5474 g CO₂ = 73.36 pCt. C und 0.1256 g H₂O = 6.88 pCt. H.

II. 0.2229 g Substanz gaben nach Dumas 18.6 ccm N bei 15° und 762 mm Druck = 9.80 pCt. N.

C₄H₈(NH.CO.C₆H₅)₂ Ber. C 72.97, H 6.75, N 9.46.

Gef. » 73.36, » 6.88, » 9.80.

Bei einem andern Versuche wurde die Lösung nach dem Faulen nach der Methode Brieger's ²⁾ behandelt. Das Fäulnissproduct wurde, mit Salzsäure schwach angesäuert, auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft und der Rückstand mehrfach mit absolutem Alkohol ausgezogen. Die alkoholische Lösung wurde mit alkoholischem Quecksilberchlorid versetzt. Dabei schied sich ein reichlicher Niederschlag aus, welcher abfiltrirt und in wenig Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde mittels Schwefelwasserstoff vom Quecksilber befreit, filtrirt und zur Trockne verdampft. Der krystallinische Rückstand

¹⁾ Die Ptomaine, Berlin 1886.

²⁾ Vgl. Hoppe-Seyler's Handbuch der physiol.-chem. Analyse p. 100.

wurde mit wenig 96-procentigem Alkohol warm extrahirt und der in Alkohol unlösliche Theil in wenig Wasser gelöst und unter Zusatz von Alkohol mit wässrigem Platinchlorid gefällt.

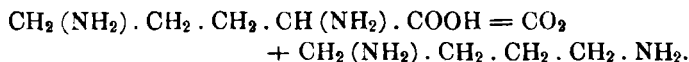
Das so erhaltene Platinsalz stimmte in seinen Eigenschaften mit denjenigen des Putrescin-Platinchlorids überein. Die Analyse ergab folgende Zahlen.

0.0820 g Subst.: 0.0320 g Pt = 39.03 pCt.

$C_4H_8 \cdot (NH_2 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$. Ber. Pt 39.15. Gef. Pt 39.03.

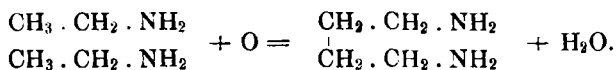
Die Ausbeute an Tetramethyldiamin war in allen Fällen eine geringe; mehr als etwa 12 pCt. der theoretischen Menge habe ich nie erhalten. In vielen Fällen konnte ich überhaupt nur Spuren der Benzoylverbindung isoliren. Doch darf dies Resultat nicht verwundern, da die Spaltung bei der Fäulniss gewiss nicht nur nach einer Richtung verläuft. Davon, dass das gebildete Putrescin aus dem Ornithin und nicht etwa aus den minimalen Quantitäten des zugesetzten Pankreas oder der Faulflüssigkeit stammt, habe ich mich zum Ueberflusse durch mehrere Controllversuche überzeugt.

Damit ist aber erwiesen, dass die Anordnung der Amidgruppen im Ornithin die gleiche ist wie im Tetramethyldiamin, wenn man nicht eine Umlagerung der Atomgruppen bei dem Fäulnissprocess annehmen will, wofür keine Gründe vorliegen. Die Spaltung verläuft also nach der Gleichung:



Von der Bildung von Kohlensäure habe ich mich in einem Versuche durch Auffangen des Gases und Absorption durch Kalilauge überzeugt.

Durch den angeführten Versuch scheint mir zugleich die Entstehungsweise des Putrescins bei der Eiweissfäulniss aufgeklärt. Baumann hatte noch angenommen, dass dieser Körper synthetisch aus 2 Molekülen Aethylamin, dessen Entstehung bei der Eiweissfäulniss Brieger ebenfalls nachgewiesen hatte, unter Mitwirkung von Sauerstoff sich bilde, also nach der Gleichung:



An Stelle dieser Auffassung, die auch in die Lehrbücher der physiologischen Chemie übergegangen ist, wird nun wohl die treten müssen, dass aus den Eiweisskörpern durch hydrolytische Spaltung Arginin, weiterhin daraus Ornithin und aus diesen durch Abspaltung von Kohlensäure Putrescin entsteht.

Auch für die δ -Amidovaleriansäure, welche E. und H. Salkowski¹⁾ aus faulendem Fleisch und Fibrin isoliren konnten, wird man wohl im Ornithin die Muttersubstanz annehmen dürfen, obwohl es mir noch nicht mit Sicherheit gelungen ist, die δ -Amidovaleriansäure in den Fäulnisproducten des Ornithins nachzuweisen. Da aber die genannte Säure, wie Schotten²⁾ gezeigt hat, schon beim Erhitzen für sich in Oxypiperidin übergeht, ist dieser Zusammenhang bedeutungsvoll für die Entstehung von Pyridinderivaten aus Eiweisskörpern. Diesen Vorgang dürfen wir bei der Entstehung mancher Alkaloide in den Pflanzen und, seitdem die neueren Untersuchungen über die wirksame Substanz der Nebennieren³⁾ diese ebenfalls in die Klasse der Pyridinderivate weisen, auch im thierischen Organismus annehmen. Durch Spaltung mittels concentrirter Salzsäure ist ausserdem ein Pyridinderivat von R. Cohn⁴⁾ aus Casein erhalten worden.

Die Entstehung eines Pyridinringes aus Eiweiss wird, nachdem für eine Amidogruppe im Ornithin die δ -Stellung nachgewiesen ist, verständlich, ohne dass ein im Eiweissmolekül vorgebildeter Pyridinkern angenommen werden muss.

Es liegt nahe, analog der Bildung des Putrescins aus Ornithin die Entstehung des Cadaverins, das von Ladenburg als Penta-methylendiamin identificirt wurde, aus Lysin anzunehmen. Durch meine bisherigen Versuche habe ich die Frage noch nicht entscheiden können, da mir nur eine geringe Quantität Lysin zur Verfügung stand, welche ich der Güte des Hrn. Prof. Kossel verdanke. Doch bin ich mit der Prüfung dieser Frage zur Zeit beschäftigt. Ich werde über diese Versuche sowie über Einzelheiten der in dieser Mittheilung wiedergegebenen Untersuchung ausführlicher in der Zeitschrift für physiologische Chemie berichten.

Königsberg i/Pr.

Universitäts-Laboratorium für medicinische Chemie.

¹⁾ Diese Berichte **16**, 1191; vergl. auch Gabriel und Oschan, diese Berichte **24**, 1364.

²⁾ Diese Berichte **21**, 2235.

³⁾ Vergl. v. Fürth, Zeitschr. für physiol. Chem. **26**, 15 (1898).

⁴⁾ Zeitschr. für physiol. Chem. **22**, 153.