

# EENIGE SYNTHESSEN IN HET DIERLIJKE ORGANISME

DOOR

R. S. TIADEN MODDERMAN.

---

In mijn opstel: »Onderzoekingen aangaande de genesis der alcaloïden« (bladz. 56 van dezen jaargang) wordt — onderaan op de eerste bladzijde — van afvalproducten in het dierlijke organisme gesproken, z.a. phenolen, skatol, glyocol, cholalzuur, die alvorens het lichaam te verlaten zich zouden verbinden met andere stoffen, z.a. zwavelzuur, benzoëzuur en glucuronzuur.

Vermoedelijk zal dit niet voor alle lezers van dit tijdschrift volkomen duidelijk geweest zijn, in weerwil dat de volgende zin, waarin aan hippuurzuur als condensatieproduct van glyocol en benzoëzuur herinnerd werd, althans voor hen, die een cursus in organische chemie bijwoonden, eenige opheldering kon geven.

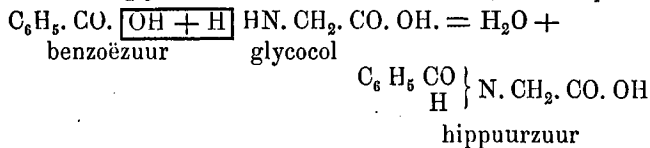
De fout, zoo die er eene is, werd opzettelijk begaan. Weglaten wilde ik het door PICTET en COURT gedaan beroep op 't geen in ons lichaam geschiedt daarom niet, omdat het licht werpt op de bedoeling hunner hypothese en daaraan steun verleent. Doch het gezegde naar eisch van een populair tijdschrift toelichten, was in een kort bestek ondoenlijk en door een uitvoerige uiteenzetting zou ik veel te ver van mijn eigenlijk onderwerp moeten afdwalen. Beter scheen het aan de bedoelde processen in het dierlijk lichaam een afzonderlijk opstel te wijden, wat ik doen ga bij dezen.

Het glyocol — om daarmee te beginnen — is het laagste lid van de amino-zuren, waarvan verscheidene als splitsingsproducten der eiwitstoffen bekend zijn. Men verkrijgt ze uit deze laatste zoowel door inwerking van zuren en alkaliën, als van enzymen. Geen wonder daarom dat ze ook in het plantaardig en dierlijk lichaam worden aangetroffen.

Daar het glyocol niets anders is dan azijnzuur ( $\text{CH}_3 \text{ CO. OH}$ ) waarin een waterstof-atoom der methyl-groep door  $\text{NH}_2$  is vervangen, heet het ook wel amino-azijnzuur. Doordien het tevens van ammonia ( $\text{NH}_3$ ) afstamt, is het tegelijkertijd zwak zuur en zwakke base. <sup>1)</sup>

Van al de eiwitstoffen in ons lichaam levert door hydrolyse het lijmgevend weefsel (de grondstof van beenderen en kraakbeen) het meeste glyocol. Uit lijm, waarin gezegd weefsel door koken met water overgaat, is het glyocol dan ook het eerst verkregen en daaraan en aan den zoeten smaak heeft het zijn naam te danken, dien men in het Nederlandsch door lijmsuiker heeft vertaald.

Eerst in den laatsten tijd is het, door de verbeterde methoden van onderzoek, gelukt om uit bloed en andere dierlijke vochten geringe hoeveelheden van glyocol af te scheiden. Dat het daarin moest voorkomen werd evenwel reeds sedert lang niet betwijfeld. Want als men benzoëzuur inneemt, wordt dit door de nieren niet als zoodanig, maar als hippuurzuur afgescheiden. Dit laatste kan hydrolytisch gesplitst worden in glyocol en benzoëzuur en het omgekeerde proces :



moet dus in ons lichaam plaats grijpen en het ingenomen benzoëzuur, op zijn weg van maag door bloed en nieren naar de blaas, het glyocol bijeengaren, om zich daarmede onder afscheiding van water te verbinden. Deze in 1824 door WOHLER geconstateerde synthese was 't eerste proefondervindelijk bewijs, dat in het dierlijk lichaam de aan het plantenrijk ontleende koolstof-verbindingen niet alleen worden afgebroken, maar dat ook omgekeerd uit den afval weer aaneenvoeging tot meer samengestelde plaats heeft. Er zijn trouwens een groot aantal syntheses die in het dier tot stand komen. Zoo ontstaat in de lever het arbeidsmateriaal van de spieren, het glyco-geen, uit suiker (ook uit eiwit), ja de dierlijke eiwitstoffen zelve worden niet eenvoudig aan de planten ontleend, zij worden in het spijskanaal door verschillende fermenten (pepsine, trypsine, erepsine) eerst tamelijk ver afgebroken, althans ten deele nog verder dan tot albumosen en peptonen, en na opname in het bloed worden die ontledingsproducten opnieuw tot eiwitlichamen aaneengesmeed. Overigens handelt dit ge-

<sup>1)</sup> Zie overigens over de amino-zuren en hun betrekking tot de eiwitstoffen mijn opstel over de jongste vorderingen in de studie der eiwitstoffen in jaarg. 1906, p. 14 en v. — Herinnerd zij nog, dat de  $\text{NH}_2$ -groep vroeger *amido* heette. Het in 1892 te Genève gehouden congres ter regeling der chemische nomenclatuur veranderde dit in *amino*.

heele opstel over synthesen, die in ons lichaam plaats grijpen.

Ook zonder dat benzoëzuur ingenomen is, bevat menselijke urine eenig hippuurzuur. Doch de hoeveelheid blijft meest beneden één gram per etmaal, uitgezonderd na gebruik van sommig plantaardig voedsel (bessen, vruchten) dat benzoëzuur of daaraan nauw verwante verbindingen bevat. Het rijkelijkst vindt men hippuurzuur in de urine van paarden, (waaruit het het eerst is afgezonderd, vandaar de naam, die van ἵππος = paard is afgeleid) van koeien en van andere planteneters. Doch ook hier is de aard van de voeding van invloed en vond o.a. KOLBE de urine van koeien, die in de wei liepen, daaraan veel rijker, dan van die op stal met klaver gevoerd waren.

De eiwitstoffen bevatten in haar moleculen ook een aromatische kern; want door hydrolytische splitsing heeft men daaruit tyrosine, phenylalanine en skatolamino-azijnzuur verkregen, verbindingen die, evenals het benzoëzuur, zij 't ook minder eenvoudig, van benzol afstammen. Men neemt daarom aan, dat voor de vorming van het hippuurzuur, 't welk ook zonder gebruik van bepaalden plantekost door de nieren wordt afgezonderd, het benodigde benzoëzuur geleverd wordt door de ontleding van eiwit, (waaruit ook het glyocol stamt) en wel vooral in de darmen, waarin de spijsvertering geleidelijk meer en meer een rottingsproces wordt.

De hoeveelheid glyocol, in het organisme ter vorming van hippuurzuur beschikbaar, is natuurlijk beperkt. Volgens proeven van DUCHEK (1857) zou in den mensch per etmaal slechts 2 gram benzoëzuur (1,2 gram glyocol vereischend) in hippuurzuur overgaan en al wat men meer inneemt onveranderd door de nieren worden afgescheiden. HUGO WIENER leidt uit (1898) te Praag genomen proeven af, dat konijnen per kilogram lichaamsgewicht hoogstens 0,83 gram benzoëzuur in hippuurzuur veranderen, waarvoor ongeveer 0,34 gram glyocol noodig is. Dit is betrekkelijk veel meer dan DUCHEK voor den mensch vond. Overigens begrijpt men dat dergelijke proeven slechts een betrekkelijk juiste voorstelling kunnen geven en dat de hoeveelheden min of meer zullen wisselen met de levendigheid der stofwisseling, den aard en de hoeveelheid van het gebruikte voedsel, enz.

Opmerking verdient nog dat benzoëzuur, in kleinere dosis onschadelijk, in grootere hoeveelheden stoornissen veroorzaakt (diarrhee, enz.). Nu is voor een konijn 1,7 gram, per Kilo lichaamsgewicht, een letale dosis. Toch kon WIENER zonder nadeelige gevolgen aan een konijn zelfs 2,4 gram inspuiten, als hij daaraan glyocol toevoegde. Kennelijk vereenigden zich dus zelfs nog zulke groote hoeveelheden in het lichaam tot het minder schadelijke hippuurzuur.

Men zal wellicht vragen wat er van het glyocol wordt, dat in het lichaam geen benzoëzuur (of daaraan verwante stoffen) vindt, om zich daarmee te verdichten tot hippuurzuur. Als zoodanig wordt het niet, of althans slechts in hoogst geringe sporen, in de urine aangetroffen. Op goede gronden houdt men het er voor, dat glyocol een van de tusschenproducten is tusschen eiwitstoffen en ureum. Deze laatste verbinding, naar hare samenstelling een condensatie-product van koolzuur en ammoniak, is naar men weet de voornaamste vorm waarin het element stikstof het zoogdier-lichaam verlaat. Men heeft dien overgang proefondervindelijk bewezen door aan dieren glyocol in te spuiten: men vindt dit dan in de nieren of in 't geheel niet, of slechts ten deele terug, daarentegen een overeenkomstige vermeerdering van het ureum. Natuurlijk mag hieruit niet worden afgeleid, dat *alle* ureum van glyocol zou stammen.

Het glyocol wordt nog in een andere verbinding in ons lichaam aangetroffen.

Van de door de lever afgescheiden gal, die in den twaalfvingerdarm (duodenum) afvloeit, zijn hoofdbestanddeelen de natronzouten van het glyco- en het taurochoolzuur.

Onder opname van water zijn deze zuren splitsbaar, zoowel door koken met zuren of alkaliën, als door inwerking van enzymen, in een stikstofvrij zuur, het cholalzuur, en resp. in glyocol en in taurine. De verhouding waarin deze zuren in de gal der zoogdieren voorkomen is verschillend; bij den mensch heeft het glyochoolzuur de overhand, ja schijnt taurochoolzuur soms zelfs geheel te ontbreken. De synthese geschiedt, naar men op goede gronden aanneemt, in de lever. Het materiaal daarvoor is ten deele stellig afkomstig uit eiwitstoffen. Zooals wij zagen is het glyocol daarvan een direct afvalproduct. Het taurine, dat als aminoethylsulfonzuur niet alleen stikstof maar ook zwavel bevat, is dit niet direct, maar ontstaat zeer waarschijnlijk uit cystine, dat wel een direct splitsingsproduct van eiwit is en in de lever is aangetoond. Wat het andere bestanddeel der galzuren, het cholalzuur, betreft, de oorsprong daarvan ligt nog in het duister. De bouwstoffen kunnen daarvoor ook wel aan de vetten of aan koolhydraten ontleend zijn. Als de constitutie van cholalzuur bekend was, zou men daarover een meening kunnen hebben.

Na de menging van de gal met de spijsbrij in de dunne darmen, worden de galzuren weer gesplitst en schijnt het cholalzuur in het spijskanaal verder ontleed te worden; slechts in geringe hoeveelheid is het in de vaste uitwerpselen aangetoond. Van taurine en glyocol kan men aannemen dat zij door absorptie in het bloed terugkeeren, wat althans stellig geldt voor het gemakkelijk oplosbare glyocol.

Treft dit met benzoëzuur of verwante stoffen samen, dan kan dit bijdragen tot de vorming van hippuurzuur, dat de nieren afscheiden. Al het hippuurzuur schijnt evenwel van dit glycol niet afkomstig te zijn: het ontstaat ten deele ook nog, als de gal door een fistel belet wordt in de darmen af te vloeien. Van het taurine is het verdere lot slecht bekend, al vond SALKOWSKI dat het, ingenomen, voor een klein deel als zoodanig in de urine wordt afgescheiden, voor het grootste deel evenwel, onder afsplitsing van water, verbonden met carbaminezuur tot een condensatieproduct, dat hij taurocarbaminezuur noemde. Dus ook hier weer synthese in het dierlijke organisme. Genoemd carbaminezuur (in vrijen staat niet bekend) is koolzuur: OH. CO. OH., waarin een OH groep door  $\text{NH}_2$  is vervangen. Denkt men ook het tweede daardoor gesubstitueerd, dan heeft men de formule van ureum. Het tauro-carbaminezuur schijnt dus ontstaan doordien taurine zich met materiaal verbond dat, zonder zijn aanwezigheid, tot de vorming van ureum zou hebben bijgedragen. SALKOWSKI meent dat ook normale urine sporen van tauro-carbaminezuur bevat, waaruit dan zou volgen dat van het in het darmkanaal aanwezige taurine, althans iets door absorptie in het bloed zou komen.

Phenol, in het dagelijksch leven carbol of carboolzuur genoemd, is het eerste lid van de aromatische hydroxyl-verbindingen. Het is oxy-benzol, benzol waarin 1 at. H door OH is vervangen en de formule dus  $\text{C}_6\text{H}_5$ , OH. Met verschillende zijner homologen (kresol  $\text{CH}_3$   $\text{C}_6\text{H}_4$ , OH, enz.) komt het in de steenkolenteer der gasfabrieken voor en wordt daaruit dan ook verkregen.

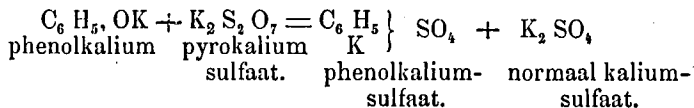
Met indol en skatol, waarover later, behooren phenol en kresol tot de meest karakteristieke rottingsproducten van de eiwitstoffen. Geen wonder derhalve dat zij ook in de dikke darmen ontstaan, waarin de niet verteerde spijsresten in rotting verkeeren. BRIEGER kon phenol en kresol bij paarden en koeien in de excrementen aantoonen en eveneens in den inhoud van den mastdarm, doch hooger op niet meer, waar de absorptie nog levendiger is en ze kennelijk reeds in het bloed waren overgegaan.

Waar blijven nu die in de bloedbaan aangevoerde phenolen, die, naar bekend is, vergiftig zijn?

Het antwoord op deze vraag is (1876) gegeven door E. BAUMANN, die in de urine, behalve de lang bekende zwavelzure alkaliën, nog aan phenolen gepaarde sulfaten vond. In deze verbindingen is het zwavelzuur niet op de gewone wijze (met chloorbaryum in de aangezuurde oplossing) aantoonbaar en hebben de phenolen hun giftige eigenschappen verloren.

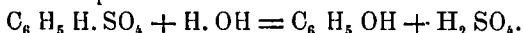
Het gelukte aan BAUMANN uit paardenurine, die er rijker aan is

dan de urine van mensch en hond en dus voordeelijker uitgangspunt — het kalizout af te scheiden in witte glanzende blaadjes, van de samenstelling  $K_2 C_6 H_5 SO_4$  en het ook door kunst uit phenolkalium en pyro-kaliumsulfaat te bereiden:



Beide zouten, het door kunst bereide en het uit de urine afgezonderde, bleken geheel identisch.

Het vrije zuur  $C_6 H_5 H. SO_3$ , is zeer onbestendig en valt in water opgelost uiteen tot phenol en zwavelzuur:



Men ziet dus, dat het gepaarde zuur zwavelzuur is, waarin één waterstof-atoom vervangen is door de phenylgroep ( $C_6 H_5$ ). Van een tweebasisch is het daardoor een éénbasisch zuur geworden.<sup>1)</sup>

In de urine van patiënten, die met carboolzuur behandeld waren, kon BAUMANN geen spoor daarvan aantoonen; daarentegen vond hij het phenylzwavelzuur vermeerderd, ongeveer 10-15 maal meer dan gewoonlijk in menschen-urine voorkomt. Ook in de urine van een hond vond hij de hoeveelheid daarvan aanmerkelijk toegenomen, nadat hij diens rug met carbol gepenseeld had. Daarentegen was tegelijkertijd de hoeveelheid zwavelzure alkaliën sterk verminderd. Voorts vond hij dat carbol beter door honden verdragen werd, als hun tegelijkertijd zwavelzure natron gegeven werd. Dit zout verdient daarom aanbeveling als tegengift bij carbolvergiftigingen.

Alles wat van phenol gezegd is, geldt ook van zijn homologen, met name van kresol, als ook van de tweewaardige phenolen: pyro-catechine en resorcine ( $C_6 H_4 [OH]_2$ ) die zich op gelijke wijze in het organisme gedragen.

Men zal wellicht vragen: hoe komen de phenolen aan het daarvoor benoedigde zwavelzuur-alkali? Deze komen in het bloed in genoegzame hoeveelheid voor. Men kan toch rekenen, dat in normale omstandigheden de menschelijke urine slechts  $\frac{1}{10}$  van al het zwavelzuur als gepaard éénbasisch zuur (phenolzwavelzuur, enz.) bevat en  $\frac{9}{10}$  als gewoon tweebasisch zuur, direct praecipiteerbaar door chloorbaryum, na

<sup>1)</sup> Opgemerkt zij nog, dat het phenylzwavelzuur niet direct verkrijgbaar is door phenol en zwavelzuur saam te brengen. Doet men dat, dan heeft ook wel aaneenkoppeling plaats, doch het water wordt dan afgescheiden, doordien een OH. groep van 't zwavelzuur zich met 1 at. H uit de phenylgroep  $C_6 H_5$  verbindt. Deze phenol-sulfonzuur genoemde verbinding:  $OH. C_6 H_4 SO_2 OH$  is dus niet identisch, maar isomeer met het in den tekst genoemde phenylzwavelzuur:  $(C_6 H_5) O, SO_2 OH$ .

aanzuren met azijnzuur.<sup>1)</sup> In het bloed, waaruit de nieren een en ander afscheiden, is dus circa tienmaal meer zwavelzuur als zout aanwezig dan voor 't ontstaan der gepaarde sulfaten noodig is.

Als men nu nog vraagt vanwaar de zwavelzure zouten in het bloed stammen, dan zal men zich wellicht over het antwoord verwonderen, dat de oorsprong daarvan niet te verklaren is uit de sulfaten van ons voedsel.

Want de hoeveelheid hiervan, in brood, vleesch, groenten, enz. voorkomende, is daartoe veel te gering. Men moet noodzakelijk aannemen dat het de eiwitstoffen zijn, meer direct de zwavelhoudende ontledingsproducten daarvan (cystine, taurine, enz.) waaruit door oxydatie het zwavelzuur gevormd wordt. Na toedienen van cystine aan konijnen vond WOHLGEMUTH de hoeveelheid der sulfaten in de urine vermeerderd.

In weerwil van deze zuurvorming, blijft toch het bloed alkalisch: door de levendige verbrandingsprocessen in het dierlijk lichaam worden in genoegzame hoeveelheid koolzure alkaliën gevormd, terwijl bovendien de nieren, die uit het alkalische bloed de gewoonlijk zure urine afscheiden, reguleerend werken.

Wat de plaats betreft waar de synthese tot stand komt, meent BAUMANN dat dit waarschijnlijk in de lever geschiedt. Hij vond namelijk in genoemd orgaan veel meer gepaard zwavelzuur dan in het bloed. De lever zou dus het giftige phenol, enz. uit de darmen in het bloed gekomen opnemen en, tot onschadelijke verbindingen verwerkt aan den bloedsomloop teruggeven.

In één adem met phenol en kresol zijn boven (bldz. 269) als karakteristieke rottingsproducten nog indol en skatol genoemd.

Indol heet naar indigo, waarvan het volgens de schoone onderzoekingen van BAEYER, die door de fabriekmatige bereiding van de blauwe kleurstof bekreond werden, de moederstof is.<sup>2)</sup>

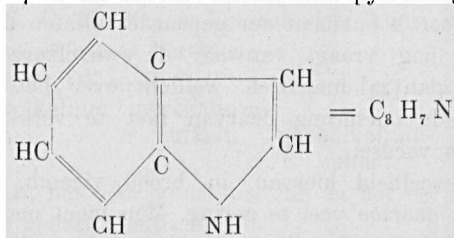
Het is zuurstofvrij, doet zich voor in kleurlooze, op benzoëzuur gelijkende kristallijne blaadjes, die bij 52° smelten en met waterdampen vluchtig zijn en wordt beschouwd als een condensatiepro-

---

<sup>1)</sup> Dit aanzuren dient om te beletten, dat de mede in de urine voorkomende phosphorzure zouten neerslaan. Als men het filtraat van het zwavelzuurbaryt-neerslag, na bijvoeging van zoutzuur, een tijdlang kookt, dan wordt het aan phenol, enz. gepaarde zwavelzuur hydrolytisch gesplitst en praecipiteert nu ook als barytzout.

<sup>2)</sup> Het verband tusschen indol en indigo heeft B. uiteengezet in een opstel, waarmee de eerste jaargang van de *Berichte d. D. Chem. Ges.*, 41 jaar geleden, opende.

duct van den door 6 at. koolstof gevormden benzolring en den uit 4 at. koolstof + 1 at. stikstof bestaanden pyrrolring:



De alcoholische oplossing geeft dan ook de voor pyrrolverbindingen karakteristieke roode kleur op vurenhout, gedrenkt met zoutzuur.

Het skatol, dat methyl-indol is, werd in 1877 ontdekt door BRIEGER in het distillaat van menschelijke excrementen, aangeroerd met verdund zwavelzuur. Hij vond daarin bovendien, behalve een weinig indol, vluchtige vetzuren (azijnzuur, normaal- en isoboterzuur) en phenolen.

Dat dit skatol en indol evenzoo door rotting in de dikke darmen uit eiwit ontstaan is als de phenolen, valt daarom niet te betwijfelen, omdat men beide lichamen ook door kunstmatige rotting uit verschillende eiwitstoffen verkregen heeft. Ze ontstaan eveneens door voortgezette reductieprocessen uit indigo.

Het skatol verschilt van het indol, waarmee het veel overeenkomst heeft, o. a. door hooger smeltpunt (93°) en veel geringere oplosbaarheid. Dit laatste maakt begrijpelijk waarom BRIEGEL uit de vaste excrementen veel meer skatol dan indol verkreeg. Evenals phenol toch, gaan beiden uit de darmen door absorptie ten deele in het bloed over, doch het rijkelijkst het gemakkelijker oplosbare indol. Vereenigen zich in het bloed phenol en kresol met zwavelzuur tot de bovenbeschrevene gepaarde verbindingen, die vervolgens door de nieren worden afgescheiden, indol en skatol doen dit ook, doch niet als zoodanig. Ze worden eerst geoxydeerd tot indoxyl (isomeer met het oxindol, door reductie uit isatine verkregen) en tot skatoxyl.<sup>1)</sup>

Op gezag van SCHUNCK (1855) en van HOPPE SEYLER (1863) heeft men langen tijd in de urine van mensch en zoogdier, als normaal bestanddeel, het voorkomen van indican aangenomen. Dit glycosiede, dat SCHUNCK het eerste in weede (*isatis tinctoria*) meende gevonden te hebben, komt merkwaardigerwijze noch in die plant voor, noch in de urine.

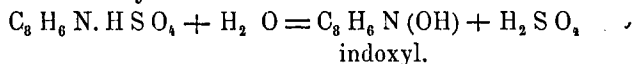
Wel hebben later HOOGWERFF en TER MEULEN (1900) uit indigo-

<sup>1)</sup> Indol en skatol zijn wat hun lot in het organisme betreft eer vergelijkbaar met het eveneens zuurstofvrije benzol, dat ingenomen, ook eerst geoxydeerd wordt tot phenol (oxybenzol).

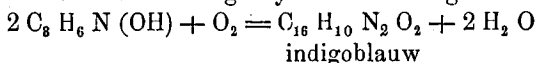


planten (*Indigofera leptostachya* en *Polygonum tinctorium*) een kristalliseerbaar lichaam afgezonderd, dat zich door zoutzuur splitsen liet in suiker en indoxyl en daarom indican gedoopt is.

Daarentegen is volgens BEYERINCK (zie dit tijdschr. jaarg. 1900 Bijblad bldz. 58 en 78) in de weede het indoxyl wel is waar los gebonden, maar waarschijnlijk niet aan een suiker. En wat de urine betreft, reeds in 1879 is door BAUMANN aangetoond, dat het indoxyl daarin op dezelfde wijze gebonden is als het phenol. Voegt men bij urine sterk zoutzuur en een oxydeerende stof (ijzerchloriede, chloorkalk, broomwater) dan wordt het gepaarde zuur gesplitst in zwavelzuur en indoxyl:



en dit laatste geoxydeerd tot indigo:



Door aan een hond indol onder het voedsel te geven (18 gram in 5 dagen) gelukte het aan BAUMANN en TIEMANN uit de urine indoxylzwavelzure kali te bereiden in genoegzame hoeveelheden voor uitvoerige studie, waarvan ik alleen vermeld, dat reeds door eenvoudig verhitten uit genoemd zout indigo sublimeert in de bekende purperen dampen en met den aan verhit indigo eigen reuk. De gemakkelijheid waarmee het indoxyl tot indigo geoxydeerd wordt, blijkt ook uit het voorschrift, indertijd door prof. STOKVIS gegeven om het »indicane« in urine aan te toonen<sup>1)</sup>. Men verhit daartoe de urine met zijn dubbel volume ruw zoutzuur op 60°—70° en schudt daarna het mengsel met chloroform of aether, dat zich spoedig violetblauw kleurt en voor het spectraalapparaat de karakteristieke absorptiestreep van indigoblauw vertoont. Het zoutzuur splitst hier het indoxylzwavelzuur en aan de lucht is het overgelaten om het indoxyl te oxydeeren. Veiliger is 't evenwel om, vóór het mengen met zoutzuur, een oxydatiemiddel toe te voegen, waarvoor het zacht werkend ferrichloriede voldoende is.

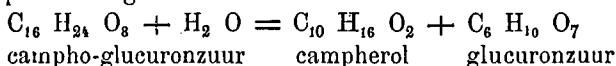
Ondertusschen wordt op de bovenstaande wijze uit de urine ook het skatolrood vrij, een kleurstof die uit het skatol geheel op gelijke wijze ontstaat, als indigoblauw uit indol. Er is nog te weinig zekers van bekend om er lang bij stil te staan. Onder verschillende benamingen zijn sedert lang gele tot roode kleurstoffen beschreven, waaraan men de kleur van urine toeschreef, maar die over 't algemeen nog zeer problematisch zijn en waarvan niet te zeggen is of zij met dit skatolrood in verband staan. Hiertoe behoort ook het indigo-

<sup>1)</sup> Maandblad voor Natuurwetensch., I (1870), 2, bldz. 3.

rood, dat isomeer is met indigoblauw en tegelijk met dit laatste uit het indoxyzlzwavelzuur der urine ontstaat. Dit is evenwel zeker, dat gelijk men uit de urine van zoogdieren meer indigo kan winnen door voeding met indol, men evenzoo daaruit rijkelijker skatolrood verkrijgt door de dieren skatol in te geven.

Er blijft mij nog over, het glucuronzuur te bespreken, dat naar  $\gamma\lambda\upsilon\kappa\upsilon\varsigma$  = zoet en  $\alpha\upsilon\rho\omicron\nu$  = urine genoemd is.

Het is het eerst bekend geworden in 1879 door SCHMIEDEBERG en MEYER, die het als gepaard zuur aantroffen in de urine van een hond, dien zij kamfer hadden ingegeven. Er werd een zuur afgescheiden <sup>1)</sup>, dat zich door koken met verdund zoutzuur splitsen liet in campherol en glucuronzuur :



Dit campherol, isomeer met eenige oxy-kamfer genoemde stoffen, is kamfer waarin één at. H door O H is vervangen :  $\text{C}_{10} \text{H}_{15} (\text{O H}) \text{O}$  en dus op gelijke wijze in het organisme door oxydatie gevormd, als phenol ontstaat uit benzol, indoxyzl uit indol, enz. Wat het glucuronzuur aangaat, zoowel om zijn samenstelling als eigenschappen (het reduceert o. a. het koperproefvocht) vermoedde SCHMIEDEBERG, dat het van druivensuiker moest afstammen.

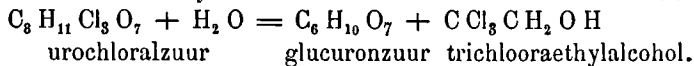
De in den hond gebrachte kamfer onderging dus een soortgelijke verandering, als dit met benzol en indol 't geval is, doch met dit onderscheid, dat het voor de paring benoodigd zuur niet door oxydatie van de zwavel van eiwit gevormd werd, maar waarschijnlijk door beperking van de oxydatie van glucose of glycogeen. Aldus in minder schadelijken vorm overgebracht, wordt de kamfer door de nieren uit het bloed afgescheiden.

Een paar jaar later trof SCHMIEDEBERG het glucuronzuur nog eens in de urine aan, doch ditmaal met phenol gepaard. Hij had een hond uitsluitend met eiwitvrijen kost gevoederd (spek en stijfsel) en tevens benzol ingegeven. Het hieruit in het lichaam gevormd phenol ging in de urine over voor een deel aan zwavelzuur, voor een ander deel aan glucuronzuur (onder waterafscheiding) gebonden. Kennelijk was in dit geval voor de vorming der eerstgenoemde verbinding alleen de zwavel beschikbaar, voorhanden in de ontledingsproducten der

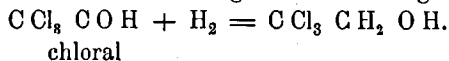
<sup>1)</sup> Eigenlijk waren het er drie: twee isomeeren ( $\alpha$  en  $\beta$ -campho-glucuronzuur), beide splitsbaar als in den tekst aangegeven, doch 't eerste kristalliseerbaar, het tweede niet, en zouten gevende van verschillende oplosbaarheid, en nog een derde, minder goed onderzocht (uramido-campho-glucuronzuur).

eiwitstoffen uit de slijtende weefsels. Voor de binding van het overige phenol werd nu de oxydatie van suiker, die onder gewone omstandigheden verder doorgaat, tot de vorming van glucuronzuur beperkt.

Zeer opmerkelijk is de ervaring van MERING en MUSCULUS, opgedaan aangaande de manier waarop ingenomen chloralhydraat het lichaam verlaat. De proeven zijn genomen bij menschen en honden. In de urine werd namelijk een nog niet bekend zuur gevonden, dat zij urochloralzuur noemden en aanvankelijk niet konden thuisbrengen. Doch bij later onderzoek bleek het een gepaarde verbinding te zijn, door koken met verdund zwavelzuur of zoutzuur splitsbaar in glucuronzuur en trichloor-aethylalcohol :



Het merkwaardige hiervan is dit, dat het chloral, dat trichlooracetaldehyde is, niet z. a. benzol, indol, kamfer, geoxydeerd werd (in welk geval men trichloorazijnzuur zou verwachten), ook niet, wat mogelijk scheen, onder water-opname uiteenviel tot chloroform en mierenzuur, maar dat het gereduceerd werd, d. i. waterstof opnam en daardoor in den overeenkomstigen alcohol overging :



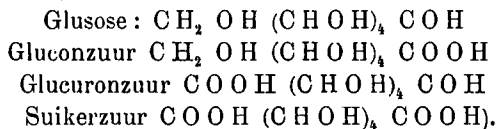
De ontdekking van SCHMIEDEBERG heeft vele onderzoekingen uitgelokt aangaande stoffen, die, in het organisme gebracht, gepaarde verbindingen met glucuronzuur doen ontstaan (o.a. ketonen, die tot secundaire alcoholen gereduceerd worden, menthol, thymol, enz.) en dan heeft men ook in het normale lichaam naar genoemd zuur gezocht en met min of meerdere zekerheid daarvan sporen gevonden in bloed, lever, gal, darmkanaal, enz. Doch ik ga dit met stilzwijgen voorbij en sta liever nog een oogenblik stil bij het zuur zelf.

Het is namelijk gelukt dit eveneens te verkrijgen uit een kleurstof, die onder den naam van *purée arabe* of gezuiverd als *jaune indien* in den handel voorkomt. De oorsprong van deze schilder-verf, die uit China en O.-Indië komt en vrij hoog in prijs is <sup>1)</sup>, staat niet geheel vast, doch men houdt dien algemeen voor dierlijk en wel voor een concrement uit de ingewanden of een afzetsel uit de urine van kameelen, olifanten of buffels. Daarvoor pleit, dat men er benzoëzuur en hippuurzuur in gevonden heeft. De hoofdmassa bestaat uit het magnesiumzout van een zuur, dat bijna gelijktijdig door ERDMANN en STENHOUSE in het midden der vorige eeuw ontdekt is en euxanthine-

<sup>1)</sup> GRAEBE, die de stof chemisch onderzocht, betaalde daarvoor aan een Parijschen handelaar per kilo: 300 frs. voor de eerste soort, 100 frs. voor de tweede en 50 frs. voor de derde.

zuur gedoopt is. Aanvankelijk door sommigen voor een glucosiede gehouden, lukte het (1882) aan SPIEGEL, door verhitten met zeer verdund zwavelzuur (2 pCt.), op  $140^{\circ}$  het euxanthinezuur te splitsen in euxanthon en het anhydrie van een zuur, identisch met het glucuronzuur van SCHMIEDEBERG. Dit werd daardoor gemakkelijker verkrijgbaar.

Uit de nadere studie is nu gebleken, dat het vermoeden van SCHMIEDEBERG dat het zuur van druivenzuiker (glucose) zou afstammen juist was. Vooreerst heeft THIERFELDER het door inwerking van bromium in suikerzuur omgezet en dus in 't zelfde tweebasische zuur, waarin ook glucose door oxydatie overgaat. In de tweede plaats is, omgekeerd, E. FISCHER er in geslaagd, suikerzuur door reductie weer in glucuronzuur te veranderen, waardoor de geheele synthese uit de elementen mogelijk is geworden. De samenstelling en het verband met glucose en de twee reeds vroeger bekende oxydatie-producten daarvan: gluconzuur en suikerzuur, kan blijken uit het volgende:



Hoe zich nu voor te stellen, dat in het lichaam glucuronzuur uit glucose ontstaat? Vergelijkt men bovenstaande formules, dan is daarvoor alleen noodig, dat de alcoholische groep  $\text{C H}_2 \text{ O H}$  uit de glucose geoxydeerd wordt tot de zuurgroep  $\text{C O O H}$ . Dit nu gaat doorgaans gemakkelijk genoeg — men denke b.v. aan de omzetting van alcohol in azijnzuur — maar in dit geval is er een ernstige moeilijkheid. Het glucose-molecule bevat ook de aldehyde-groep  $\text{C O H}$  en deze, als lichter oxydeerbaar, moet noodzakelijk voorgaan.

Inderdaad verkrijgt men dan ook, buiten het organisme, uit glucose door zachtere oxydatie (b.v. met broomwater) gluconzuur, door sterke (b.v. met salpeterzuur) suikerzuur.

FISCHER stelt zich nu voor, dat na het innemen van kamfer of chloral allereerst een verbinding daarvan, of van een omzetting-product van deze met glucose tot stand komt, in dier voege, dat de aldehyde-groep der suiker vastgelogd en daardoor tegen oxydatie beschermd wordt. Deze kan dan alleen geschieden in de alcoholische groep der suiker, en zoo kan dan het campho-glucuronzuur en resp. het uro-chloralzuur gevormd worden. Op soortgelijke wijze kan men zich in 't lichaam der kameelen of olifanten de vorming van het euxanthinezuur uit glucose en een euxanthon-leverende stof denken. Voor dit laatste heeft men gedacht aan mangostine, een verbinding uit de vruchthulsels van den Mangostan, een O.-Indischen boom

(*Garcinia Mangostana* L.), afgezonderd. Die vruchten moeten dan de *purree-arabe*-voortbrengende dieren tot voedsel gediend hebben.

Hiermede ben ik aan het einde gekomen van mijne toelichtingen. Al schrijvende ben ik uitvoeriger geworden dan strikt noodig was. Het belangrijke van het onderwerp moge dit verontschuldigen.

Het kwam mij wenschelijk voor eens in bijzonderheden aan te toonen, dat de bekende voorstelling van de stofwisseling van mensch en dier als een analytisch proces, in tegenstelling met het synthetische, dat in de planten plaats grijpt, wel wat eenzijdig is. Ongetwijfeld; in hoofdzaak is de voorstelling, althans als men de laagst bewerkte planten en dieren buiten beschouwing laat, niet onjuist. Bladgroenhoudende planten toch bouwen uit lucht, water en enkele bodembestanddeelen haar samengestelde weefsels op, die in het lichaam der dieren per slot van rekening weer ontleed worden en in nagenoeg dezelfde eenvoudige vormen tot het anorganische rijk terugkeeren, waarin zij door de planten werden opgenomen. Doch naarmate de levensverschijnselen van plant en dier nauwkeuriger bestudeerd worden, des te duidelijker komt aan den dag, dat dit schema wat al te eenvoudig is en slechts in ruwe omtrekken juist kan heeten.

De stofwisseling in de plant is geenszins een zuiver synthetisch proces, wat reeds blijkt uit de ademhaling (opname van zuurstof en ontwikkeling van koolzuur) die op oxydatie en afbraak wijst en waardoor o.a. uit koolhydraten zuren van lager koolstofgehalte ontstaan.

Doch 't is onnoodig hierbij langer stil te staan, daar in 't opstel over de genesis der alcaloïden over eenvoudig samengestelde ontledingsproducten der eiwitstoffen gehandeld is, die PICRET uit allerlei planten afzonderde en die door hem als bouwstoffen der alcaloïden worden aangezien.

Wat de dieren aangaat is in dit opstel van belangrijke syntheses gebleken, waardoor vrij gecompliceerde verbindingen ontstonden, die als zoodanig werden afgescheiden. Al is de hoeveelheid daarvan ook betrekkelijk gering, het blijkt dan toch dat de dierlijke stofwisseling niet zuiver analytisch is en dat zij de organische elementen niet geheel en al in de eenvoudigste vormen (koolzuur, water, ureum, d. i. koolzuur-ammonia minus water) aan de buitenwereld teruggeeft.

Uit het aangevoerde volgt dat in alle levende wezens zoowel synthetische als analytische processen plaats grijpen, doch in de plant hebben eerst-, in het dier laatstgenoemde de overhand.

Den Haag, Dec. 1907.