

Ueber einen in den thierischen Geweben sich vollziehenden Reductionsprocess.

Von

Dr. Rudolf Cohn, Privatdozent.

(Aus dem Universitätslaboratorium für med. Chemie u. Pharmakologie zu Königsberg i. Pr.)
(Der Redaction zugegangen am 28. Mai 1893.)

In meiner Arbeit: «Ueber das Auftreten acetylrter Verbindungen nach Fütterung mit Aldehyden»¹⁾ habe ich unter Anderem den Nachweis erbracht, dass der m-Nitrobenzaldehyd im Kaninchenorganismus nach innerlicher Verabreichung in Acetylamidobenzoësäure übergeht, also nach 3 Richtungen hin Veränderungen erleidet, indem einmal die Aldehydgruppe zur Carboxylgruppe oxydirt, ferner die Nitrogruppe zur Amidogruppe reducirt wird, und drittens an dieser Stelle noch eine Synthese mit Essigsäure unter Wasserabspaltung eintritt. Das Auffallendste an dem ganzen Vorgang ist wohl die Reduction der NO_2 - zur NH_2 -Gruppe, die ja erst die Synthese mit Essigsäure ermöglicht. Ich hatte damals die Vermuthung ausgesprochen, dass diese Reduction in dem dazu sehr geeigneten langen Kaninchendarm vor sich ginge, dass aber die Gewebe des Körpers selbst daran untheiligt seien, und es schien mir mit dieser Annahme im Einklange zu stehen, dass beim Hunde dieser Reductionsprocess nicht in die Erscheinung trat, da dessen kurzer Darm nicht die genügende Gelegenheit dazu böte.

Ich glaubte nun aber doch der Frage nähertreten zu sollen, ob denn in der That die Reduction im Darmkanal vor sich gehe, oder vielmehr in den Geweben selber. Der Weg, den ich zur Entscheidung derselben einschlug, war ein-

¹⁾ Zeitschrift f. physiolog. Chemie, Bd. XVII, S. 274.

fach der, dass ich den *m*-Nitrobenzaldehyd mit Umgehung des Darmes subcutan applicirte. Trat dann in dem Urin die *m*-Acetylamidobenzoësäure auf, so war damit der Beweis erbracht, dass die Gewebe die Reduction vollzogen hatten.

Ich gab einem kleinen Kaninchen 1 gr. des *m*-Nitrobenzaldehyds in 10 cbcm. Olivenöl, das beim Erhitzen denselben leicht löst, beim vollständigen Abkühlen ihn zwar ausfallen lässt, indess bei Körpertemperatur ihn noch in Lösung hält, subcutan und verarbeitete den Urin der nächsten beiden Tage in der früher geschilderten Weise. Das Kaninchen starb übrigens am Abend des zweiten Tages unter heftigen Krämpfen.

Die Aetherauszüge des in Wasser gelösten und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerten Rückstandes der alkoholischen Harnextracte wurden auf etwa 20 cbcm. abdestillirt, bis zum nächsten Tage schieden sich ca. 0,15 gr. Krystalle ab, die sich als reine *m*-Acetylamidobenzoësäure erwiesen. Sie waren in Wasser sehr schwerlöslich, schieden sich daraus in stark gekrümmten, farblosen Nadeln aus, die bei 243° schmolzen, in wolkigen Flocken sublimirten und dabei intensiven Geruch nach Essigsäure entwickelten. Bei diesen ganz charakteristischen Reactionen glaubte ich auf eine eingehende Analyse der Substanz verzichten zu können, da ich ihre Zusammensetzung in meiner früheren Arbeit mit Sicherheit erwiesen hatte.

Der Aether wurde nun ganz abdestillirt, der Rückstand mit Wasser übergossen 24 Stunden stehen gelassen, er wird krystallinisch mit etwas Harz vermengt, das auf einer Thonplatte abgesogen wird, und wiegt trocken 0,3 gr. Durch vorsichtiges mehrmaliges Verreiben mit Aether konnte ich aus ihm 0,13 gr. *m*-Nitrobenzoësäure entfernen, der Rückstand, also 0,17 gr., erwies sich ebenfalls als *m*-Acetylamidobenzoësäure. Aus der nach dem Uebergiessen des Aetherrückstandes mit Wasser erhaltenen Mutterlauge stellte ich durch Ausschütteln mit Aether noch 0,1 gr. *m*-Nitrohippursäure dar, die bei 163° schmolz.

Es ist nach diesem Versuche nicht daran zu zweifeln, dass der zur Bildung der Acetylamidobenzoësäure die Ver-

anlassung gebende Reductionsprocess nicht in den Darmkanal, sondern in die Gewebe selbst verlegt werden muss. Der naheliegende Einwand, der Aldehyd könnte erst in den Darm ausgeschieden sein und hier secundär die Umwandlung erlitten haben, widerlegt sich schon allein dadurch, dass die Menge des Reductionsproductes nach subcutaner Verabreichung eine über 3 Mal so grosse ist, als nach innerlicher, denn in dem vorliegenden Versuche erhielt ich nach 1 gr. 0,32 gr., also 32%, während ich in allen früheren Versuchen nie mehr, wie etwa 10%, erhalten hatte.

Um nun noch einen Einblick in die näheren Bedingungen, die auf das Zustandekommen der Reduction von Einfluss sein könnten, zu gewinnen, untersuchte ich, ob auch nach Darreichung von m-Nitrobenzoësäure der Reductionsprocess in die Erscheinung träte.

Ich gab zu diesem Zwecke einem Kaninchen 5 gr. der m-Nitrobenzoësäure als Na-Salz in 10procentiger Lösung subcutan in 2 Mal täglichen Dosen von 1—1,5 gr. Aus den wie gewöhnlich erhaltenen Aetherauszügen schied sich beim Abdestilliren auf 20 cbcm. Nichts aus. Der Aether wurde darauf ganz verdunstet, der mit Wasser übergossene Rückstand erstarrte bis zum nächsten Tage krystallinisch, wog 3,4 gr. Aus der Mutterlauge wurde durch Extraction mit Aether noch eine geringe Menge Krystalle erhalten, deren Schmelzpunkt 163° und sonstige Eigenschaften sie als m-Nitrohippursäure identificiren liessen.

Die 3,4 gr., welche vollständig ohne Auftreten des Geruches nach Essigsäure sublimirten, wurden aus heissem Wasser, in dem sie sich, nachdem sie zu einem Oele zusammengesmolzen sind, nicht allzuschwer lösen, unter Entfärbung mit Thierkohle umkrystallisirt; es schieden sich 2,3 gr. Krystalle ab, die bei 141° schmolzen, vollständig sublimirten, ohne dass sich der Geruch nach Essigsäure entwickelte, also m-Nitrobenzoësäure sind. Sie lösten sich bis auf einen minimalen Rest leicht in sehr wenig Aether. Der äusserst geringe, darin unlösliche Rückstand wurde aus etwa 1—2 cbcm. Wasser, in dem er sich beim Erhitzen ziemlich leicht löste, umkrystalli-

sirt; es schieden sich mikroskopische, prismatische Nadeln aus, die bei 220° schmolzen. Zu weiteren Versuchen reichten sie nicht mehr.

Ob es sich dabei um eine Spur m-Acetylamidobenzoösäure handelte, vermochte ich danach nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ich bin eher geneigt, anzunehmen, dass es keine solche war, da die äusseren Eigenschaften nicht ganz stimmten, auch der Schmelzpunkt über 20° zu tief lag. Aber selbst, wenn es m-Acetylamidobenzoösäure gewesen ist, so war doch die Menge eine so geringe, höchstens wohl einige mgr., dass sie bei der uns hier interessirenden Frage kaum in Betracht kommen konnte.

Es ist also merkwürdiger Weise zum Zustandekommen der Reduction das gleichzeitige Vorhandensein der Aldehydgruppe in der Verbindung allem Anscheine nach unbedingtes Erforderniss, tritt an die Stelle der COH- die COOH-Gruppe, so wird die Reduction der NO_2 -Gruppe verhindert. Auch noch nach einer anderen Richtung zeigt sich die COH-Gruppe von Wichtigkeit, indem nämlich die Synthese mit Essigsäure ebenfalls nur dann stattfindet, wenn in der Verbindung die COH-Gruppe vorhanden ist. Nitrobenzaldehyd paart sich nach Reduction der NO_2 -Gruppe mit Essigsäure, nicht dagegen, wie ich früher nachgewiesen habe, die fertig eingeführte Amidobenzoösäure, nach deren Darreichung, wie Salkowski gefunden und ich bestätigen konnte, Uramidobenzoösäure in den Harn übergeht. Ich zweifle nach Allem nicht daran, dass verfütterter m-Amidobenzaldehyd als Acetylamidobenzoösäure ausgeschieden werden wird, doch stehen Versuche nach der Richtung noch aus.

Die Reductionsvorgänge im Thierkörper sind seit den bekannten Untersuchungen von Ehrlich unserem Verständnisse erheblich nähergerückt, indessen doch noch lange nicht aufgeklärt, es dürfte daher jeder, auch noch so kleine Beitrag, wie ihn die vorstehende Mittheilung liefert, der uns die näheren Bedingungen, unter denen solche Reductionen in den Geweben ablaufen, deutlicher erkennen lässt, der Beachtung werth erscheinen.