

Ueber das Verhalten stereo-isomerer Substanzen im Thierkörper.

I. Mittheilung.

Ueber das Schicksal der 3 Arabinosen im Kaninchenleibe.

Von

C. Neuberg und J. Wohlgemuth.

(Aus dem chem. Laboratorium des pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Der Redaction zugegangen am 15. Februar 1902.)

Eine stereochemische Betrachtungsweise von Vorgängen im höher entwickelten Organismus hat durch die Seitenkettentheorie Paul Ehrlich's und die darauf gegründete Lehre von der natürlichen und erworbenen Immunität, von der Toxinwirkung und der Bildung specifischer Antikörper, von der Hämolyse und Bacteriolyse eine Bedeutung erlangt, die sich weit über den Boden einer erklärenden Hypothese erhebt.

Solange jene complicirten Gebilde, wie sie nach der Ehrlich'schen Theorie im Organismus sich vorfinden, noch nicht in reinem Zustande isolirt und chemisch erforscht sind, müssen Untersuchungen über einen Einfluss der Configuration auf den Verlauf vitaler Processe an einfach gebauten und ihrer Constitution nach sicher bekannten Substanzen ausgeführt werden.

Eine Einwirkung, welche die Configuration auf die Thätigkeit niederer Lebewesen ausübt, ist seit den Tagen Pasteur's vielfach bei Spross-, Spalt- und Schimmelpilzen und neuerdings auch bei Bacterien constatirt.

Recht spärlich sind dagegen analoge Versuche am höher entwickelten Organismus.

Die Gründe dafür sind verschiedener Art. Zunächst ist die in Betracht kommende, der Beeinflussung zugängige Wirkung

niederer Lebewesen eine relativ einfache, vielfach spezifische, eine zerlegende oder oxydirende. Hinzukommt, dass sie häufig eine rein fermentative ist und deshalb schon bei verhältnissmässig geringen Substanzmengen in ihrem Effect zu Tage tritt. Ein weiter nicht zu unterschätzender Vortheil liegt in der Möglichkeit, in zahlreichen Fällen das wirksame Agens vom Zelleibe zu trennen und ungestört durch secundäre Prozesse des Stoffwechsels zu untersuchen.

Diese letzte Methode hat an einem umfangreichen Material Emil Fischer zu einem Studium der Hefeenzyme in ihrer Wirkung auf die natürlichen und synthetisch erhaltenen Zuckerarten und Glucoside vom stereochemischen Standpunkte aus gedient.

Aller dieser Vortheile aber muss man sich begeben, sobald man an das Studium derartiger Verhältnisse im höher entwickelten Organismus herantritt. Zwar haben die Untersuchungen gerade der letzten Jahre gezeigt, dass neben den lange bekannten Enzymwirkungen von Pepsin, Lab und Trypsin fermentative Prozesse anderer Art, z. B. die Autodigestion,¹⁾ eine hervorragende Rolle spielen, aber dieselben lassen sich nicht — wenigstens am lebenden Organismus nicht — von dem Gesamtbilde der Lebensbethätigung sondern. Hierzu kommt, dass alle Erscheinungen, die in den Stoffwechselprodukten zu Tage treten, lediglich die Summe einer oxydirenden, reducirenden, spaltenden und aufbauenden Zellthätigkeit darstellen, deren einzelne Phasen uns unbekannt sind.

Der wesentlichste Nachtheil, der aus diesen Verhältnissen für den vorliegenden Zweck erwächst, liegt in dem Umstand, dass bei der langen Kette von Reactionen der Organismus nur auf Fragen antwortet, die er an einem reichlichen Material bearbeitet hat.

Gerade in der Materialfrage liegt nun das Hinderniss für eine ausgedehnte Verfolgung dieser Verhältnisse. Sieht man

¹⁾ E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Medicin, 1891, Suppl. — M. Jacoby, Diese Zeitschr., Bd. XXX, S. 135 (1900) u. Bd. XXXIII, S. 126 (1901). — Fr. Müller, Verhandlung der naturf. Gesellschaft in Basel 1901. — Fr. Kutscher, Diese Zeitschr., Bd. XXXIV, S. 114 (1901).

von der Cis-trans-isomerie ab, die hauptsächlich bei hydrirten cyclischen Verbindungen und bei synthetisch erhaltenen Produkten, wie Oximen und Hydrazonen (Semicarbazonen), beobachtet ist, so sind in wahrer Spiegelbildisomerie existirende Substanzen in den möglichen Formen meist mit sehr ungleicher Leichtigkeit zugänglich.

Die Körper, die in diese Kategorie gehören, enthalten ein oder mehrere asymmetrische C-Atome und existiren gemäss den Forderungen der van t'Hoff-Le Bel'schen Theorie in verschiedenen Modificationen: in zweien, welche die Ebene des polarisirten Lichtes in gleicher Stärke, aber nach entgegengesetzten Richtungen drehen, und in optisch inactiven Formen. Zwar sind Verbindungen mit asymmetrischen C-Atomen in der Natur weit verbreitet, aber diese bringt — mit verschwindenden Ausnahmen — nur eine der optisch activen Formen hervor, sodass man für die Gewinnung der andern auf die häufig recht mühevollen synthetische Darstellung angewiesen ist.

So kommt es, dass die Untersuchung von A. Brion¹⁾ über das Schicksal der verschiedenen, leicht zugänglichen Weinsäuren im Körper des Hundes bis heute die einzige geblieben ist, in der experimentell der Einfluss der Stereoisomerie auf den Verlauf vitaler Processe im höher entwickelten Organismus verfolgt ist.

Wir glauben, dass es zur Ausfüllung einer Lücke auf diesem Gebiet der Biochemie der Mühe verlohnt, geeignete Substanzen in einer zur Anstellung solcher Versuche erforderlichen Menge darzustellen. Wir beabsichtigen, in der angedeuteten Richtung eine Reihe von spiegelbildisomeren Körpern zu untersuchen, die verschiedenen geeigneten Gruppen der organischen Chemie angehören, und beginnen mit unsern Versuchen über die Arabinosen und deren Derivate, denen zunächst solche mit den drei Galactosen und Mannosen folgen werden.

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. XXV, S. 283 (1898).

Methodisches.

Zu den folgenden Experimenten haben wir Kaninchen benutzt, nachdem wir durch orientirende Versuche festgestellt hatten, dass bei dieser Thierspecies die auf dem Wege durch den Organismus nicht ausgenutzte Arabinosenmenge allein im Harn ausgeschieden wird, und zwar gilt dies für d-, l- und r-Arabinose, wenigstens für die verabreichten Dosen.

Um messend die Unterschiede verfolgen zu können, die in der Ausnutzung der drei Arabinosen bestehen, bedarf man einer Methode, die eine genaue quantitative Bestimmung jener 3 Zucker im Harn gestattet.

Die auf der Reduction von Metallsalzen beruhenden Verfahren sind bei Anwendung auf den Harn mit solcher Unsicherheit behaftet, dass sie zur Ermittlung feiner Unterschiede ungeeignet sind; dieses ist bei Kaninchenharn in erhöhtem Maasse der Fall, da derselbe selbst im normalen Zustand ein erhebliches Reduktionsvermögen besitzt.

Die Methode von Tollens, um deren Vervollkommnung der Autor und seine Mitarbeiter dauernd bemüht gewesen sind, ist zwar recht genau, aber aus besonderen Gründen im vorliegenden Fall nicht anwendbar. Bekanntlich beruht sie auf dem Princip, dass Pentosen beim Kochen mit Salzsäure quantitativ unter Entwicklung von Furfurol zerlegt werden; dasselbe destillirt ab und kann titrimetrisch oder als Verbindung mit mehrwerthigen Phenolen gewichtsanalytisch bestimmt werden. Nun liefert aber bereits normaler Kaninchenharn bei der Destillation mit Chlorwasserstoffsäure nicht unbeträchtliche Mengen Furfurol. Die Quelle desselben sind Körper verschiedener Art: normaler Weise vorkommende «gepaarte Glucuronsäuren» und Pentosane, die aus der Nahrung stammen; da deren Mengenverhältniss unbekannt ist, könnte die Berechnung neben ihnen vorhandener Pentosen aus dem gebildeten Furfurol nur auf Grund einigermaassen willkürlicher Annahmen erfolgen.

Es ist uns nämlich trotz vieler Versuche nicht gelungen, eine Constanz in der Höhe der ausgeschiedenen Furoide zu erzielen. Obgleich unsere Thiere täglich die gleiche Futter-

menge erhielten, die auch vollständig genommen wurde, schwankten selbst beim gleichen Thier die nach der Phloroglucinmethode ermittelten Furfurolmengen im 24stündigen Harn derart, dass sich die Anwendung des Furfurolverfahrens für unsere Zwecke verbot.

Auf diesen Punkt möchten wir besonders hinweisen, da er für die momentan viel erörterte Frage nach dem Gehalt normaler Urine an pentosenähnlichen Körpern zu beachten ist. Der Uebertritt der Nahrungspentosane in den Harn ist den Agriculturchemikern längst bekannt.¹⁾ Kürzlich ist diese Thatsache von Dr. B. Slowtzoff²⁾ im hiesigen Laboratorium mit isolirtem Xylan speciell für das Kaninchen festgestellt. Von diesem schwer löslichen Produkt erscheinen 1,5—4,6^o im Harn: wir können mittheilen, dass wir von dem viel leichter löslichen Araban (aus Kirschgummi) bis zu 9^o in den Harn übergehen sahen. Beachtet man, dass die gewöhnlichen Futterstoffe³⁾ recht beträchtlichen Pentosengehalt zeigen, so ist das Vorkommen von Furfurol gebenden Stoffen im normalen Kaninchenharn ganz selbstverständlich. Daher erhält man mit diesem Harn auch stets einen positiven Ausfall der Pentosenreactionen mit Phloroglucin- und Orcinsalzsäure: diese Reactionen fanden wir selbst bei hungernden Kaninchen noch am dritten Fasttage positiv: sie nehmen dann ab und fehlen bei längerer Ernährung mit vollständig pentosenfreier Nahrung (Diabetesmilch). Aus den gleichen Gründen besitzt auch ein gelegentlich die Orcinprobe gebender menschlicher Harn nichts Auffälliges.

Ganz anders dagegen liegen die Verhältnisse bei der von E. Salkowski entdeckten Pentosurie. Hier gelangen bei Individuen, die mit dieser Stoffwechselanomalie behaftet sind, dauernd erhebliche Mengen freier Pentosen zur Ausscheidung. Vor der Verwechslung der Pentosurie mit dem erwähnten

1) Götze u. Pfeiffer, Landw. Vers.-Stat., Bd. 47, S. 59.

2) Diese Zeitschr., Bd. XXXIV, S. 181 (1901).

3) Stift, Oesterr.-Ungar. Zeitschr. f. Rübenzuckerindustrie u. Landw., Bd. 24, S. 290 (1895) u. Menozzi u. Appiani, Staz. speriment. agric. ital., Bd. 28, S. 461 (1895).

Vorkommen von alimentärem Pentosangehalt des Harns schützen die charakteristischen Eigenschaften der «Harnpentose»: sie reducirt kräftig in der eigenthümlichen schussweisen Art die Fehling'sche Lösung, liefert mit Phenylhydrazin ein bei 168° schmelzendes Osazon und ist die optisch inactive r-Arabinose. Dagegen wirken die Pentosane nicht reducierend, gehen mit Phenylhydrazin keine Verbindung ein und stellen anhydridartige Derivate der optisch activen Pentosen der l-Reihe dar. Gemeinsam ist beiden Körpern die Orcin- und Phloroglucinreaction sowie die Furfurolabspaltung durch Salzsäure. Daher können diese Proben nur den Werth eines orientirenden Hilfsmittels haben.

Alle diese Schwierigkeiten umgeht die Methode der Fällung mit Diphenylhydrazin, die in der voraufgehenden Mittheilung beschrieben ist. Die gewichts-analytisch erhaltenen Resultate wurden durch optische Bestimmungen stets kontrollirt. Da die Uebereinstimmung eine befriedigende war, kann man die quantitative Bestimmung der racemischen Arabinose neben einer der activen Componenten unbedenklich auf die polarimetrische Ermittlung gründen, umso mehr, als die spezifische Drehung der Arabinose sehr gross ist, nämlich

$$[\alpha]_D = + 104^\circ \text{ bis } + 106^\circ.$$

Für einen Theil unserer Versuche schien es zweckmässig, eine Beeinflussung der Resultate durch die mit der Nahrung aufgenommenen Zuckerarten zu vermeiden und deshalb die Thiere kohlehydratfrei zu ernähren. Dies bietet insofern besondere Schwierigkeiten, da gewöhnliches Kaninchenfutter, wie Rüben, Kohl, Kartoffeln oder Hafer reichlich Kohlehydrate in Form von Rohrzucker, Stärke, Cellulose und Pentosanen enthalten. Unseren Ansprüchen genügte ein im Handel unter dem Namen «Diabetesmilch» erhältliches Produkt, das künstlich dargestellt ist aus den Bestandtheilen der natürlichen Milch mit Ausnahme des Milchzuckers und des Lactalbumins, eines Eiweisskörpers mit einer Kohlehydratgruppe.¹⁾

Da möglicher Weise bei verschiedenen Thieren Schwan-

1) F. Wohlgemuth, Berl. klin. Wochenbericht, 1900, Nr. 34.

kungen in der Ausnutzung von Zuckern bestehen, haben wir uns von diesen auf individueller Verschiedenheit basirten Fehlern dadurch frei gemacht, dass wir die einzelnen Modificationen (d-, l- und r-Arabinose, d-, l-Arabonsäure etc.) in gehörigen Zwischenräumen an das gleiche Thier verfütterten. In Fällen, wo die Thiere getödtet werden mussten, so bei den Glycogenversuchen, haben wir annähernd gleich schwere Thiere gewählt.

Unsere Kenntnisse von den einzelnen Stadien, in denen sich Abbau und Umsatz von Kohlehydraten im Organismus vollziehen, sind noch recht lückenhaft. Ein Studium der künstlich erhaltenen Umwandlungsprodukte bezüglich ihres Schicksals im Thierleib kann vielleicht zur Klärung der zahlreichen offenen Fragen beitragen. Wir haben deshalb die nächsten Reductions- und Oxydationsprodukte der Arabinosen, die Arabite und die Arabonsäuren, gleichfalls in den Rahmen der vorliegenden Untersuchung gezogen, umsomehr, als Emil Fischer gerade in der abwechselnden Oxydation und Reduction die Mittel erblickt, mit denen der Organismus die Verwandlung der Zuckerarten in einander bewerkstelligt.

Das Schicksal aller dieser Substanzen haben wir auf drei Wegen durch den Organismus verfolgt: bei intravenöser und subcutaner Injection und bei Verabreichung per os.

Versuche:

A. Verhalten der Arabinosen bei Darreichung per os.

I. Im normal ernährten Kaninchen.

Die Nahrung dieser Versuchsthiere bestand täglich in 100 g Kohl, 50 g Hafer und 100 g Mohrrüben und wurde stets völlig aufgezehrt.

1.

Angorakaninchen, 2750 g schwer, erhält 5 g l-Arabinose in 25 ccm. Wasser mittelst Schlundsonde¹⁾ und die beschriebene Nahrung. Nach 24 Stunden freiwillig gelassener und aus der Blase gepresster

Harn: 175 ccm.

Reaction: neutral.

[Orcinprobe: positiv.]

1) Die Gefäße wurden hier, wie in allen folgenden Fällen, mit einigen Cubikcentimetern Wasser nachgespült.

Reduction: positiv.

Drehung: $1) + 0,8^{\circ}$ Glucose = 0,4 g l-Arabinose.

Zur Darstellung der Diphenylhydrazinverbindung dienen 150 ccm.

Harn.

Diphenylhydrazon = 1,3080 g, entsprechend 0,6210 g l-Arabinose.

Demnach sind in der gesammten Harnmenge (175 ccm.) = 0,7245 g l-Arabinose, d. h. **14,49%** der verabreichten l-Arabinose.

Der nach weiteren 24 Stunden gelassene Harn war optisch inactiv und enthielt in diesem und — um das gleich vorwegzunehmen — in allen übrigen Fällen keinen durch Diphenylhydrazin fällbaren Zucker. Ebenso fanden sich in den Fäces niemals Spuren von Arabinose.

2.

Dasselbe Kaninchen erhält nach 3tägiger Ruhe und bei gleicher Nahrung 5 g d-Arabinose in 20 ccm. Wasser.

Harn: 190 ccm.

Reaction: schwach sauer.

[Orcinprobe: positiv.]

Reduction: positiv.

Drehung: $- 2,1^{\circ}$ Glucose, d. h. 1,05 g d-Arabinose in 100 ccm.,
also 1,995 g d-Arabinose in 190 ccm.

Diphenylhydrazon: 100 ccm. Harn gaben 2,2166 g Diphenylh.,
= 1,0282 g d-Arabinose,
also in 190 ccm. = 1,9536 g d-Arabinose,
d. h. **39,07%** der verabreichten Menge.

3.

Dasselbe Kaninchen erhält nach abermals 3tägiger Ruhe 5 g r-Arabinose in 25 ccm. Wasser und das übliche Futter.

Harn: 150 ccm.

Reaction: schwach sauer.

[Orcinprobe: positiv.]

Reduction: positiv.

Drehung: $- 0,6^{\circ}$ Glucose = 0,3 g d-Arabinose (in 100 ccm.),
d. h. 0,45 g d-Arabinose in 150 ccm.

Diphenylhydrazon aus 100 ccm. = 2,1421 g,
= 1,0167 g Arabinose,
also in 150 ccm. = 1,5250 g Arabinose.

Durch Polarisation sind angezeigt = 0,45 g d-Arabinose,

demnach sind ausgeschieden als r-Arabinose 1,0750 g.

¹ Die spezifische Drehung von d-Glucose ist ziemlich genau halb so gross wie die der l-Arabinose.

Mithin erschienen von der eingeführten *r*-Arabinose:

21,5% *r*-Arabinose,

9,0% *d*-Arabinose.

II. Im kohlehydratfrei ernährten Kaninchen.

Die Versuche wurden wieder an ein und demselben Thiere ausgeführt, das bis zum Verschwinden der Pentosenreactionen im Harn (4 Tage) mit «Diabetesmilch» ernährt wurde und diese Nahrung dauernd ad libitum erhielt. Dieselbe wurde allgemein von den Thieren gut vertragen: da sie frei von Milchzucker ist, erzeugt sie keinen Durchfall und liefert geformte Fäces. Anfangs nahmen die Thiere das mit einer Spur Vanillin versetzte Produkt sehr gerne; als später Abneigung bemerkt wurde, erhielten sie ohne Schaden täglich 120–150 ccm. mittelst Schlundsonde.

4.

Weisses Kaninchen, 2200 g schwer, erhält 5,0 g *l*-Arabinose in 25 ccm. Wasser per os.

Harn (nach 24 Stunden): 160 ccm.

Reaction: amphoter.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

Drehung: = + 0,9% Glucose = 0,45 g *l*-Arabinose (in 100 ccm.),
mithin in 160 ccm. = 0,72 g *l*-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 120 ccm. Harn: 1,1487 g

= 0,5456 g *l*-Arabinose,

im gesammten Harn (160 ccm.) also = 0,7274 g *l*-Arabinose,

d. i. 14,55% der verabreichten Menge.

Der nach 48 Stunden gelassene Harn zeigte keine Pentosenreaction mehr.

5.

Dasselbe Kaninchen erhält nach 3 tägiger Pause 5 g *d*-Arabinose in 25 ccm. Wasser.

Harn: 120 ccm.

Reaction: schwach alkalisch.

Orcinprobe: positiv

Reduction: positiv.

Drehung: = – 2,6% Glucose = 1,30 g *d*-Arabinose (in 100 ccm.),
mithin in 120 ccm. = 1,56 g *d*-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 90 ccm. Harn:

2,4632 g = 1,1694 g *d*-Arabinose,

im gesammten Harn (120 ccm.) also = 1,559 g *d*-Arabinose.

d. i. 31,18% der verabreichten Menge.

6.

Dasselbe Thier erhält nach 3tägiger Pause 5,0 g r-Arabinose in 40 ccm. Wasser.

Harn: 125 ccm.

Reaction: schwach sauer.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

Drehung = $-0,4\%$ Glucose = 0,2 g d-Arabinose (in 100 ccm.)
mithin in 125 ccm. = 0,25 g d-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 100 ccm. Harn: 2,3999 g = 1,1393 g Arabinose,
also in 125 ccm. = 1,4241 g Arabinose.

Durch Polarisation sind angezeigt = 0,25 g d-Arabinose,

demnach sind ausgeschieden als r-Arabinose = 1,1741 g.

Mithin erschienen im Harn von der eingeführten r-Arabinose

23,48% als r-Arabinose,

5,00% als d-Arabinose.

B. Verhalten der Arabinosen bei subcutaner Verabfolgung.

I. Im normal ernährten Kaninchen.

Die Versuche sind sämtlich wieder an ein und demselben Thier ausgeführt, das ebenfalls als tägliche Nahrung 100 g Kohl, 50 g Hafer und 100 g Mohrrüben erhielt.

7.

Gelbes Kaninchen, 2250 g schwer, erhält 5 g l-Arabinose in 10 ccm. Wasser unter die Haut gespritzt.

Harn (24 Stunden): 165 ccm.

Reaction: schwach sauer.

[Orcinprobe: positiv.]

Reduction: positiv.

Drehung: = $+0,4\%$ = 0,2 g l-Arabinose (in 100 ccm.),
mithin in 165 ccm. = 0,33 g l-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 150 ccm. Harn: 0,6848 g = 0,3251 g l-Arabinose,
im gesamteten Harn also = 0,3576 g l-Arabinose,
d. i. 7,15% der verabreichten Menge.

8.

Das gleiche Thier bekommt nach 3tägiger Pause subcutan 5 g d-Arabinose in 15 ccm. Wasser.

Harn: 220 ccm.

Reaction: schwach sauer.

[Orcinprobe: positiv.]

Reduction: positiv.

Drehung = -1.8° Glucose = 0.9 g d-Arabinose (in 100 ccm.),
 mithin in 220 ccm. = 1.98 g d-Arabinose.
 Diphenylhydrazon aus 200 ccm. = 4.200 g = 1.9937 g d-Arabinose,
 im gesammten Harn (220 ccm.) also = 2.1931 g d-Arabinose.
 d. i. **43.86%** der injicirten Menge.

9.

Nach abermals 3tägiger Pause erhielt dasselbe Thier subcutan
 5 g r-Arabinose in 15 ccm. Wasser.

Harn: 180 ccm.

Reaction: neutral.

[Orcinprobe: positiv.]

Reduction: positiv.

Drehung = -0.5° Glucose = 0.25 g d-Arabinose (in 100 ccm.),
 mithin in 180 ccm. = 0.45 g d-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 150 ccm. 2.5303 g = 1.2011 g Arabinose,
 also in 180 ccm. = 1.4456 g Arabinose.

Durch Polarisation sind angezeigt = 0.45 g d-Arabinose,

demnach sind ausgeschieden als r-Arabinose = 0.9956 g

Mithin erschienen im Harn von der eingeführten r-Arabinose

19.91% r-Arabinose.

9.00% d-Arabinose.

II. Im kohlehydratfrei ernährten Thier.

10.

Graues Kaninchen. 2000 g schwer. erhält 5.0 g l-Arabinose
 subcutan.

Harn: 185 ccm.

Reaction: schwach alkalisch.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

Drehung = $+0.4^{\circ}$ Glucose = 0.2 g l-Arabinose (in 100 ccm.),
 mithin in 185 ccm. = 0.37 g l-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 100 ccm. = 0.4036 g = 0.1918 g l-Arabinose,
 im gesammten Harn also = 0.3548 g l-Arabinose.

d. i. **7.09%** der verabreichten Menge.

11.

Dasselbe Thier erhält nach 3tägiger Pause 5.0 g d-Arabinose
 subcutan.

Harn: 190 ccm.

Reaction: alkalisch.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

Drehung = -1.9° Glucose = 0.95 g d-Arabinose (in 100 ccm.),
mithin in 190 ccm. = 1.805 g d-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 100 ccm. Harn = 1.9670 g = 0.9337 g d-Arabinose,
im gesammten Harn (190 ccm.) also = 1.7740 g d-Arabinose,
d. i. **35.48%** der verabreichten Menge.

12.

Nach abermals 3 Tagen bekommt das Thier 5.0 g r-Arabinose
subcutan.

Harn: 180 ccm.

Reaction: schwach alkalisch.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

Drehung = -0.8° Glucose = 0.4 g d-Arabinose (in 100 ccm.),
mithin in 120 ccm. = 0.48 g d-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 90 ccm. Harn = 1.7463 g = 0.8289 g Arabinose,
also in 180 ccm. = 1.6578 g Arabinose.

Durch Polarisation sind angezeigt = 0.48 g d-Arabinose, demnach
sind ausgeschieden als r-Arabinose = 1.1778 g,
mithin erschienen im Harn von der eingeführten r-Arabinose

23.56% r-Arabinose,

9.6% d-Arabinose.

C. Verhalten der Arabinosen bei intravenöser Verabfolgung.

I. Im normal ernährten Kaninchen.

Die Versuche sind auch hier wieder an ein- und demselben Thier
ausgeführt, das ebenfalls als tägliche Nahrung 100 g Kohl, 50 g Hafer
und 100 g Mohrrüben erhielt. Die Einspritzung geschah stets in die
Ohrvene.

13.

Weisses Kaninchen, 2400 g schwer, erhält 2.5 g l-Arabinose
in 8 ccm. Wasser in die Ohrvene.

Harn: 150 ccm.

Reaction: schwach sauer.

(Orcinprobe: positiv.)

Reduction: positiv.

Drehung = $+1.0^{\circ}$ Glucose = 0.5 g l-Arabinose (in 100 ccm.),
mithin in 150 ccm. = 0.75 g l-Arabinose.

Hydrazon aus 100 ccm. Harn = 1.004 g = 0.4766 g l-Arabinose,
im gesammten Harn (150 ccm.) also = 0.7149 g l-Arabinose,
d. i. **28.6%** der verabreichten Menge.

14.

Das nämliche Thier erhält nach 3 Tagen 2,5 g d-Arabinose in 8 ccm. Wasser intravenös.

Harn: 310 ccm.

Reaction: neutral.

[Orcinprobe: positiv.]

Reduction: positiv.

Drehung = $-0,5^{\circ}$ Glucose = 0,25 g d-Arabinose in 100 ccm.,
mithin in 310 ccm. = 0,77 g d-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 200 ccm. = 0,9985 g = 0,4739 g d-Arabinose.
im gesammten Harn (310 ccm.) also = 0,7345 g d-Arabinose,
d. i. **29,38%** der verabreichten Menge.

15.

Dasselbe Thier erhält nach 3 Tagen 2,5 g r-Arabinose in 8 ccm. Wasser subcutan.

Harn: 270 ccm.

Reaction: schwach sauer.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

Drehung = $-0,1^{\circ}$ Glucose = 0,05 g d-Arabinose in 100 ccm.,
mithin in 270 ccm. = 0,135 g d-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 200 ccm. = 0,9202 g = 0,4368 g Arabinose,
also in 270 ccm. = 0,5897 g Arabinose.

Durch Polarisation sind angezeigt = 0,135 g d-Arabinose,
demnach sind ausgeschieden als r-Arabinose = 0,4547 g.
mithin erschienen im Harn von der eingeführten r-Arabinose
18,19% r-Arabinose.
5,4% d-Arabinose.

II. Im kohlehydratfrei ernährten Kaninchen.

16.

Weisses Kaninchen, 2250 g schwer, erhält 2,5 g l-Arabinose intravenös.

Harn: 180 ccm.

Reaction: amphoter.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

Drehung = $+0,7^{\circ}$ Glucose = 0,35 g l-Arabinose in 100 ccm.,
mithin in 180 ccm. = 0,63 g l-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 150 ccm. = 1,1062 g = 0,5251 g l-Arabinose.
im gesammten Harn (180 ccm.) also = 0,6300 g l-Arabinose,
d. i. **25,2%** der verabreichten Menge.

17.

Dasselbe Kaninchen bekommt nach 3tägiger Pause 2.5 g d-Arabinose intravenös.

Harn: 165 ccm.

Reaction: schwach alkalisch.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

Drehung = -0.8% Glucose = 0.4 g d-Arabinose (in 100 ccm.),
mithin in 165 ccm. = 0.66 g d-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 150 ccm. = 1.2459 g = 0.5913 g d-Arabinose,
im gesammten Harn (165 ccm.) also = 0.6501 g d-Arabinose,
d. i. **26.00%** der verabreichten Menge.

18.

Dasselbe Kaninchen bekommt nach 3tägiger Pause 2.5 g r-Arabinose intravenös.

Harn: 205 ccm.

Reaction: neutral.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

Drehung (gemessen im 2 Decimeter-Rohr):

$-0.1 = -0.05\%$ Glucose,

d. h. in 100 ccm. = 0.025 g d-Arabinose,

mithin in 205 ccm. = 0.0513 g d-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 180 ccm. = 1.3843 g = 0.6570 g Arabinose,
also in 205 ccm. = 0.7483 g Arabinose.

davon durch Polarisation angezeigt = 0.0513 g d-Arabinose. demnach
sind ausgeschieden als r-Arabinose = 0.6970 g.

mithin erschienen im Harn von der eingeführten r-Arabinose

27.88% r-Arabinose.

2.05% d-Arabinose.

Glycogenversuche.

Da zur Frage der Glycogenbildung aus gewöhnlicher (l-) Arabinose bereits Versuche vorliegen — wir erinnern in erster Reihe an die von E. Salkowski¹⁾ —, begnügten wir uns mit der Untersuchung von d- und r-Arabinose bezüglich ihrer Fähigkeit, im Kaninchenkörper Glycogen zu bilden.

Salkowski fand, dass nach Verabreichung von Ara-

1) E. Salkowski, Diese Zeitschrift, Bd. XXXII, S. 393.

binose aus Kirschgummi an glycogenfreie Kaninchen reichlicher Glycogenansatz erfolgt, doch sind in der Menge des gebildeten Glycogens individuelle Schwankungen bei den Versuchsthieren unverkennbar.

Mit der d- und Racemform der Arabinose haben wir keine wesentliche Glycogenbildung constatiren können. Zu diesem Befunde bemerken wir ausdrücklich Folgendes:

Auf das abweichende Verhalten dieser Raumformen gegenüber der l-Arabinose, also auf den eclatanten Einfluss der Stereoisomerie möchten wir den Hauptwerth bei diesen Glycogenversuchen legen, während uns die absolute Grösse der gewogenen Glycogenmengen von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint. Die Erfahrungen der letzten Jahre — insbesondere die Versuche von Pflüger, Nercking und Schöndorff — haben gezeigt, welche Unsicherheit den Methoden der Glycogenbestimmung anhaftet, dass Fehler von 15–20% unvermeidbar sind. Unter diesen Umständen könnte man nur durch eine sehr grosse Reihe von Versuchen zu relativ genauer Kenntniss von der Höhe des Glycogenansatzes gelangen. Indessen ist diese Kenntniss gegenstandslos für den vorliegenden Zweck, der nur darin besteht, auf einen Unterschied im Verhalten der spiegelbildisomeren Formen zu prüfen.

Bemerkenswerth scheint uns das Verhalten der r-Arabinose. Wie der eine von uns¹⁾ für diesen natürlich vorkommenden Racemzucker (Harnpentose) durch Molekulargewichtsbestimmung gezeigt hat, ist derselbe in wässriger Lösung in die optisch activen Componenten gespalten, wie dieses von O. Ruff²⁾ auch für das synthetische Produkt nachgewiesen ist. Die Erwartung, dass die r-Arabinose entsprechend ihrer Zusammensetzung aus gleichen Theilen von d- und l-Form im Verhältniss ihres Gehaltes an l-Arabinose zur Glycogenbildung befähigt sei, ist durch das Experiment nicht bestätigt.

1) C. Neuberg, Ber. d. deutschen chem. Gesellsch., Bd. 33, S. 2243. (1900.)

2) O. Ruff, Ber. d. deutschen chem. Gesellsch., Bd. 32, S. 555. (1899.)

Ob dieses Verhalten allein durch die Unvollkommenheit der Methodik erklärbar ist, erscheint uns zweifelhaft.

Betrachtungen über den Mechanismus der Glycogenbildung aus den Zuckern der Fünfkohlenstoffreihe, wie sie Cremer¹⁾ an unsere vorläufige Mittheilung über diesen Gegenstand²⁾ knüpft, scheinen uns für den vorliegenden Zweck müssig.

Wir lassen nun die Versuchsprotokolle folgen und bemerken dazu, dass wir «Glycogenfreiheit» erzielten, indem wir kräftige Thiere bis zu einem Gewichtsverlust von circa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ des Anfangsgewichtes hungern liessen. Die Verarbeitung auf Glycogen erfolgte nach der Pflüger-Külz'schen Methode.

19.

Kaninchen von 2500 g erhält Wasser ad libitum. Nach 9tägigem Hungern, wobei das Gewicht auf 1910 g gesunken war, bekommt das Thier per os 10 g d-Arabinose in 2 Portionen, die zweite 4 Stunden nach der ersten. 22 Stunden nach Beginn des Versuchs wird das Thier getödtet.

Harn: 150 cem. (freiwillig gelassen und aus der Blase gepresst).

Reaction: neutral.

Reduction: positiv.

Orcinprobe: positiv.

Drehung = -0.5° Glucose = 0.25 g d-Arabinose (in 100 cem.),
mithin in 150 cem. = 0.375 g d-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 100 cem. Harn = 0.4885 g = 0.2314 g d-Arabinose.

also in der gesammten Menge (150 cem.) = 0.3471 g d-Arabinose.

d. i. **3,47%** der verabreichten Menge.

Glycogen: nichts.

20.

Kaninchen von 2910 g Anfangsgewicht und einem Endgewicht von 2020 g nach 6tägigem Hungern erhält 15 g d-Arabinose in 2 Portionen. 20 Stunden nach der letzten Dosis getödtet.

Harn: 95 cem. (freiwillig gelassen, Blase leer).

Reaction: schwach sauer.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

1) M. Cremer, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 42, S. 440. (1902.)

2) C. Neuberg und J. Wohlgenuth, Ber. d. deutschen chem. Gesellsch., Bd. 34, S. 1745. (1901.) Bei Aufstellung der Tabellen ist dort ein Rechenfehler untergelaufen.

Drehung = -1.1° Glucose = 0.55 g d-Arabinose (in 100 ccm.),
 mithin in 95 ccm. = 0.5225 g d-Arabinose.
 Diphenylhydrazon aus 60 ccm. = 0.6622 g = 0.3143 g d-Arabinose,
 also im gesammten Harn (95 ccm.) = 0.4978 g d-Arabinose,
 d. i. 4.98° der verabreichten Menge.

Glycogen: nichts.

21.

Kaninchen, 2450 g schwer, wog nach 6 Hungertagen 1860 g; es
 erhielt am 7. Tage zweimal je 5 g r-Arabinose innerhalb 5 Stunden
 und wurde nach 20 Stunden getödtet.

Harn: 125 ccm.

Reaction: neutral.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

Drehung = -0.1° Glucose = 0.05 g d-Arabinose (in 100 ccm.),
 mithin in 125 ccm. = 0.0625 g d-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 100 ccm. = 0.7508 g = 0.3563 g Arabinose,
 also im gesammten Harn (125 ccm.) = 0.4454 g Arabinose,
 durch Polarisation sind angezeigt = 0.0625 g d-Arabinose.

dennach sind ausgeschieden als r-Arabinose = 0.3829 g.

Mithin erschienen im Harn von der eingeführten r-Arabinose

3.83° r-Arabinose

0.63° d-Arabinose.

Glycogen: deutlich vorhanden, doch in unwägbarer Menge.

22.

Kaninchen, 2975 g schwer, hatte nach 8tägigem Hungern ein
 Gewicht von 2220 g und erhielt am 9. Tage 15 g r-Arabinose in
 2 Portionen per os. 20 Stunden darnach wurde es getödtet.

Harn: 75 ccm. (Blase leer.)

Reaction: amphoter.

Orcinprobe: positiv.

Reduction: positiv.

Drehung: optisch inactiv.

Diphenylhydrazon aus 60 ccm. = 1.1420 g = 0.5421 g Arabinose,
 also in 75 ccm. = 0.6776 g Arabinose.

d. i. 6.78° der verabreichten Menge.

Glycogen = 0.0030 g.

Das physiologische Verhalten der Arabonsäuren.

Die Versuche wurden in erster Linie angestellt, um auch
 hier den Einfluss der Configuration auf die Ausnützung im

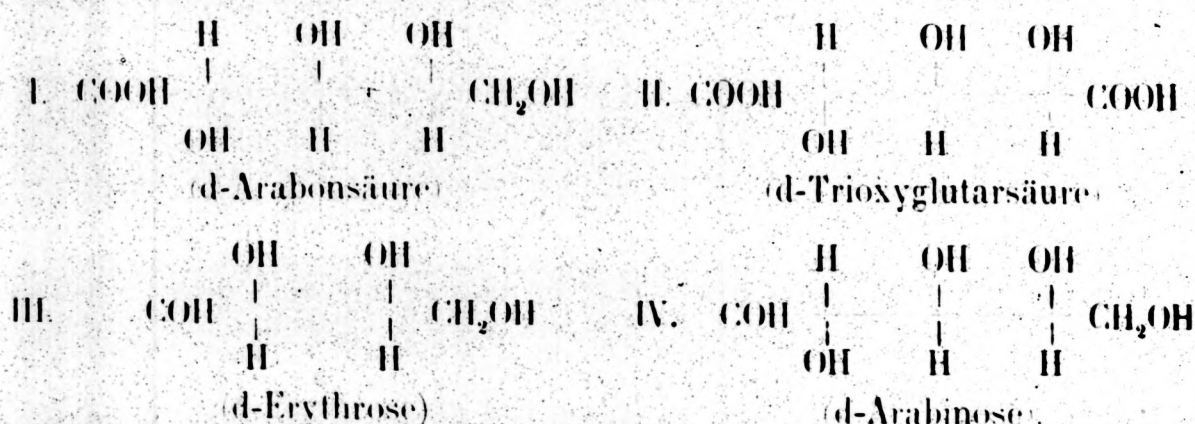
Thierleibe zu verfolgen. Die Methode aber, die sich allein für die Abscheidung dieser Säuren aus dem Harn als brauchbar erwies, die Ueberführung in das Phenylhydrazid, ist für quantitative Bestimmungen nicht genau genug, um Unterschiede mit voller Sicherheit feststellen zu können.

Wir haben deshalb die Gelegenheit benutzt, das Schicksal der Arabonsäuren nach anderer Richtung zu verfolgen.

P. Mayer¹⁾ hat die bemerkenswerthe Thatsache festgestellt, dass d-Gluconsäure bei Verabreichung grosser Mengen (10–15 g) im Organismus zu d-Zuckersäure oxydirt wird. Es war nun von Interesse, zu erfahren, ob sich die Arabonsäuren (I) im Leibe des Kaninchens analog verhalten und in Trioxyglutarsäuren (II) übergehen.

Es ist aber auch denkbar, dass die Arabonsäuren im Organismus in anderer Weise verändert werden und im Sinne des Oxydationsabbauverfahrens von O. Ruff in Zucker der Vierkohlenstoffreihe (Erythrosen) (III) übergehen. Ferner war auch eine Rückverwandlung in die Arabinosen (IV) durch Reduction in Betracht zu ziehen, sowie schliesslich die Möglichkeit, dass die Arabonsäuren ganz oder zum Theil unverändert in den Harn übergehen.

Für die Reihe der d-Arabonsäure werden die möglichen Verwandlungen durch folgende Formelbilder dargestellt.



Um zwischen diesen verschiedenen Möglichkeiten zu entscheiden, haben wir folgende Methodik angewandt:

- a) Der genau neutralisirte Harn wurde klar filtrirt und mit einer concentrirten Lösung von normalem Bleiacetat

¹⁾ P. Mayer, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 34, S. 492. (1901.)

gerade ausgefällt. Von den erwähnten Substanzen ist nur die Trioxyglutarsäure bei neutraler Reaction durch normales essigsäures Blei fällbar. In den Niederschlag, den derselbe erzeugt, mußte diese Säure daher eingehen und sich nach Zerlegung der Bleifällung in wässriger Suspension mittelst Schwefelwasserstoff im Filtrat vom Bleisulfid zunächst schon durch die optische Activität zu erkennen geben und dann durch Ueberführung in eines der charakteristischen Alkaloidsalze ¹⁾ nachweisen lassen.

1) Dieselben sind bisher nicht dargestellt und mögen hier beschrieben werden, da sie mangels anderer charakteristischer Derivate der Trioxyglutarsäuren mit Vortheil zu ihrer Erkennung und Isolirung dienen können.

l-Trioxyglutarsäures Chinin. Dasselbe entsteht, wenn man freie, aus ihrem Bleisalz mit Schwefelwasserstoff in Freiheit gesetzte Trioxyglutarsäure in siedender wässriger Lösung bis zur alkalischen Reaction mit Chinin versetzt, filtrirt und den in Lösung gegangenen Theil des Alkaloids durch mehrfaches Ausschütteln mit Essigester entfernt. Beim Verdampfen der wässrigen Lösung krystallisirt das Salz sofort in prächtigen farblosen Nadelchen. Die Ausbeute ist quantitativ.

Die Substanz löst sich schwer in kaltem Wasser, ziemlich in heissem, nicht in kaltem Alkohol, etwas in heissem; von den übrigen organischen Solventien wird sie nicht oder nur in Spuren aufgenommen.

Das Produkt schmilzt scharf bei 172°.

0,2805 g Substanz (bei 100° getrocknet) gaben: 16,6 ccm. N bei 757 mm. u. 18°.
Berechnet für $C_5H_8O_7(C_{20}H_{24}O_4N_2)_2$: N = 6,76%. Gefunden: N = 6,82%.

$$[\alpha]_D^{20} = -112,5^\circ \quad (\alpha = -2^\circ 15', l = 1, c = 2).$$

l-Trioxyglutarsäures Brucin wird wie das Chininsalz dargestellt und gleicht ihm in Aussehen und Eigenschaften. Es entsteht auch bei längerem Digeriren äquivalenter Mengen von trioxyglutarsäurem Calcium und der heissen wässrigen Lösung des Alkaloidsulfats, Filtration vom Gyps und Eindampfen etc. und Umkrystallisiren aus Alkohol von 50%.

Die Substanz sintert bei 175° und schmilzt unscharf einige Grad höher.

$$[\alpha]_D^{20} = -41,67^\circ \quad (\alpha = -0^\circ 50', l = 1, c = 2).$$

0,3018 g Substanz gaben: 16,8 ccm. N bei 20° u. 744 mm.
Berechnet für $C_5H_8O_7(C_{23}H_{26}O_4N_2)_2$: N = 5,80%. Gefunden: N = 6,21%.

l-Trioxyglutarsäures Cinchonin bildet einen schwierig krystallisirenden Syrup.

b) Aus dem Filtrat der Bleiacetatfällung wird der geringe Ueberschuss an Blei durch Schwefelwasserstoff und dieser selbst durch Aufkochen entfernt, und die klare Lösung mit essigsauerm Phenylhydrazin erwärmt. Dabei geben Arabinose wie Erythrose ein gelbes Osazon, Arabonsäure ein farbloses Hydrazid, die sich durch die Löslichkeit der Osazone in warmem Benzol unschwer trennen lassen.

Mit diesem Verfahren haben wir festgestellt, dass bei Verabfolgung von 10–20 g arabonsauerm Natrium sowohl per os wie subcutan ein Theil der Arabonsäuren unverändert durch den Harn ausgeschieden wird, ein anderer Theil aber ohne fassbare Zwischenprodukte der totalen Oxydation anheimfällt, sich also ähnlich verhält, wie es E. Salkowski¹⁾ für kleinere Mengen von d-Gluconsäure fand.

Die Versuche sind an pentosenfrei (mit Diabetesmilch) ernährten Thieren angestellt.

23.

Kaninchen, 2500 g, erhält 10 g l-arabonsaures Natrium²⁾ in 30 ccm. Wasser subcutan.

Harn: 200 ccm.

Reaction: schwach alkalisch.

Reduction: positiv, doch nicht stärker als normaler Kaninchenharn.

Orcinprobe: negativ.

Drehung: Der native (alkalische) Harn zeigt eine Linksdrehung, entsprechend -0.1° Glucose. Wird er mit einigen Tropfen rauchender Salzsäure angesäuert, so nimmt die Linksdrehung schnell zu und erreicht in 2 Stunden den Endwerth von -1.2° .

Phenylhydrazid: 150 ccm. Harn werden in der zuvor angegebenen Weise mit Bleiacetat und Schwefelwasserstoff behandelt und dann mit 10 ccm. Phenylhydrazin und der gleichen Menge Eisessig 2 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten scheidet sich ein durch braune Schollen verunreinigter Krystallbrei ab, der abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und schliesslich aus heissem Wasser unter Zusatz von Knochenkohle umkrystallisirt wird. Man er-

1) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXVII, S. 539.

2) Dargestellt in diesen wie in allen folgenden Fällen durch doppelte Umsetzung von reinstem arabonsauren Kalk mit der äquivalenten Menge Natriumcarbonat.

hält so blendend weisse Nadeln in einer Ausbeute von 1,75 g, die bei 212–214° schmelzen. Die Substanz gibt die Bülow'sche Reaction¹⁾ auf Säurehydrazide (Rothfärbung mit $\text{FeCl}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$) und ist nach der Analyse ein Pentonsäurehydrazid.

0,1730 g Substanz gaben: 16,6 ccm. N bei 16° und 750 mm.

Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_2$: N = 11,04 %.

Gefunden: N = 10,94 %.

Das angegebene Verhalten des Harns zum polarisirten Licht ist für l-Arabonsäure charakteristisch; es beruht darauf, dass die Salze der l-Arabonsäure nur schwach links oder gar nicht drehen, während die durch Mineralsäuren in Freiheit gesetzte l-Arabonsäure selbst stark linksdrehend ist. Demnach geht unzweifelhaft ein Theil der l-Arabonsäure in den Harn über.

24.

Das gleiche Thier erhält nach 3tägiger Pause bei pentosenfreier Ernährung 20,0 g l-arabonsaures Natron per os.

Harn: 230 ccm.

Reaction: alkalisch.

Reduction: wie bei normalem Kaninchenharn.

Orcinprobe: negativ.

Drehung: Der native Harn dreht links, entsprechend 0,3 % Glucose, der mit Salzsäure versetzte hat die Enddrehung = – 1,1 %.

Phenylhydrazid: Es wurde wie im Versuch 23 dargestellt und erwies sich durch Eigenschaften (F. 211–213°) und Analyse als l-Arabonsäurephenylhydrazid. Aus 150 ccm. Harn entsteht es in einer Menge von 1,25 g.

Analyse:

0,2303 g Substanz gaben: 22,3 ccm. N bei 19° und 754 mm.

Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_2$: N = 10,94 %.

Gefunden: N = 11,03 %.

25.

Dasselbe Thier erhält unter gleichen Bedingungen 10 g d-arabonsaures Natrium subcutan. (Das Thier starb nach 2 Tagen.)

Harn: 150 ccm.

Reaction: amphoter.

Reduction: schwach positiv.

Orcinprobe: negativ.

Drehung: im nativen Harn = 0,3 % Glucose; im angesäuerten Harn (2 Stunden nachher) = 0,8 % Glucose.

1) C. Bülow, Annalen, Bd. 236, S. 194 (1886).

Phenylhydrazid: Dasselbe wird wie bei den Versuchen mit l-Arabonsäure gewonnen. Es zeigt analoge Eigenschaften und ist als d-Arabonsäurephenylhydrazid zu betrachten.

Ausbeute aus 100 ccm. Harn = 0,95 g, Schmelzpunkt 211°.

Analyse:

0,2008 g Substanz gaben 19,0 ccm. N bei 16° und 760 mm.

Berechnet für $C_{11}H_{16}O_5N_2$: N = 10,94 %.

Gefunden: N = 11,06 %.

26.

Kaninchen, 2100 g, erhält 20,0 g d-arabonsaures Natrium per os.

Harn: 115 ccm.

Reaction: schwach sauer.

Reduction: negativ.

Orcinprobe: negativ.

Drehung: Der native Harn zeigt eine Drehung = + 0,5 % Glucose,
der angesäuerte = + 0,7 %

Phenylhydrazid wurde wie in den früheren Fällen dargestellt. Schmelzpunkt 210°. Aus 80 ccm. Harn 0,61 g erhalten.

Analyse:

0,1982 g Substanz gaben 19,3 ccm. N bei 19° und 756 mm.

Berechnet für $C_{11}H_{16}O_5N_2$: N = 10,94 %.

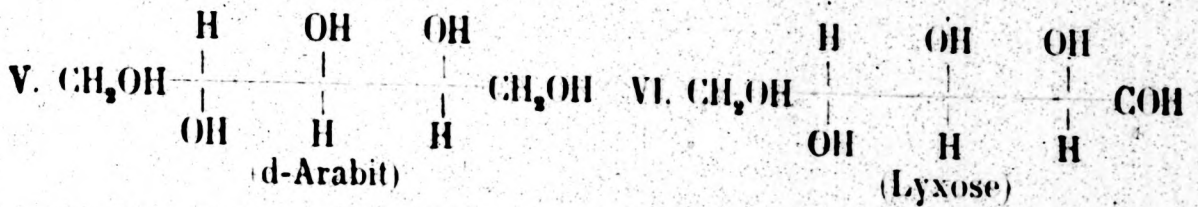
Gefunden: N = 11,15 %.

Aus den Versuchen 23 bis 26 geht zwar hervor, dass von d-Arabonsäure weniger ausgeschieden wird als von l-Arabonsäure. Wegen der Ungenauigkeit der Methode aber haben wir von Versuchen mit der inactiven Säure Abstand genommen, zumal letztere keine wahre Racemverbindung ist.¹⁾

Das physiologische Verhalten der Arabite.

Durch Oxydation können aus den Arabiten zahlreiche Substanzen hervorgehen, z. B. aus d-Arabit (V) ausser den obengenannten und mit I bis IV bezeichneten Körpern eine ganze Reihe von Derivaten, deren Muttersubstanz der zweite zum d-Arabit gehörige Aldehyd, die Lyxose (VI), ist; auch die Bildung von Ketopentosen ist denkbar.

¹⁾ O. Ruff, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 32, S. 557.



Das Schicksal der Arabite im Kaninchenkörper ist jedoch nicht so vielgestaltig: denn von den zahlreichen Möglichkeiten haben wir im Wesentlichen nur den Uebergang des unveränderten Alkohols in den Harn beobachten können. Nur beim d-Arabit und r-Arabit entstehen nebenher auch kleine Mengen von Pentosen.

Dieses Verhalten ergibt sich aus folgenden Daten:

Der Harn der pentosenfrei ernährten Thiere wirkt nach Verabreichung von je 10 g der Arabite nicht auf polarisirtes Licht im Einklang mit der Thatsache, dass auch die optisch activen Formen des Arabits selbst bei Gegenwart von Borax ein nur schwaches Drehungsvermögen ($[\alpha]_D = +7,7^\circ$) besitzen. Nur die Harne nach Gabe von d- und r-Arabit zeigen die Orcinprobe und Reduction, enthalten also freie Pentosen. Die Reduction und die Orcinreaction nehmen beide ausserordentlich zu, wenn man den Harn in soda-alkalischer Lösung nach der Angabe von E. Fischer und Tafel¹⁾ mit Brom oxydirt. Dieses ganze Verhalten ist für die in Betracht kommenden Alkohole charakteristisch.

Die Mengen freier Pentosen, die sich im Harn bei Darreichung von d- und r-Arabit finden, sind zu gering, um die Constitution des Zuckers ermitteln zu können.

27.

Kaninchen, 2400 g, das mehrere Tage zuvor pentosenfrei ernährt war, erhält 10 g l-Arabit in 30 ccm. Wasser subcutan.

Harn: 125 ccm.

Reaction: amphoter.

Reduction: negativ.

Orcinprobe: negativ.

Drehung: negativ.

In 100 ccm. Harn wurden zum Nachweis des zum Theil wieder ausgeschiedenen Arabits 18 g krystallisirte Soda gelöst und dann unter

¹⁾ E. Fischer u. Tafel, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 20, S. 3390 (1887).

Kühlung durch fließendes Wasser 7.5 g Brom eingetragen. Nach einstündigem Stehen wurde schwach mit Salzsäure angesäuert und das ausgeschiedene Brom mit einigen Tropfen Natriumbisulfidlösung entfärbt. Die Flüssigkeit reducierte darauf kräftig und zeigte einen starken Ausfall der Pentosenreaction mit Orcinsalzsäure.

28.

Dasselbe Thier erhielt bei dauernd pentosenfreier Nahrung 10 g d-Arabit in 30 cem. H₂O subcutan.

Harn: 140 cem.

Reaction: neutral.

Réduction: stark positiv.

Orcinprobe:¹⁾ stark positiv.

Drehung: auch nach Zusatz von Borax nicht wahrzunehmen.

Nach der Oxydation von 10 cem. Harn mit Natriumhypobromit sind Reduction und Orcinprobe bedeutend verstärkt.

Osazon: Aus 100 cem. nativem Harn wurde bei einstündigem Erwärmen im Wasserbad mit 2 g Phenylhydrazin und 2 g 50%iger Essigsäure ein Osazon erhalten, das aus verdünntem Alkohol auskristallisirt, bei 160° schmolz. Die Menge des gereinigten schön hellgelben Produktes (0,098 g) war zur weiteren Untersuchung zu gering.

29.

Dasselbe Thier erhielt unter gleichen Bedingungen 10 g l-Arabit subcutan.

Harn: 170 cem.

Reaction: amphoter.

Reduction: positiv.

Orcinprobe: positiv.

Drehung: nicht vorhanden.

Durch Oxydation mit unterbromigsaurem Natron nimmt die Intensität der Reduction und Orcinprobe zu. Beim Erwärmen des ursprünglichen Harns mit essigsäurem Phenylhydrazin entsteht eine kleine Menge Pentosazon, das bei 161° schmilzt.

Ergebnisse.

In unsern Versuchen mit den Arabinosen, Arabonsäuren und Arabiten tritt in eindeutiger Weise der Einfluss zu Tage, den die Configuration auf das Schicksal dieser

¹⁾ Am Tage zuvor negativ.

Substanzen im Thierkörper ausübt. Unzweifelhaft bestehen auch für den höher entwickelten Organismus Beziehungen zwischen dem molekularen Bau von physiologischem Agens und Angriffsobject, wie sie Emil Fischer für den Verlauf der einfachen ausserhalb der lebenden Zelle sich vollziehenden fermentativen Prozesse gezeigt und durch das Bild vom Schloss und Schlüssel treffend gekennzeichnet hat.¹⁾

Ausser diesen allgemeinen Gesichtspunkten ergeben unsere Versuche einen Beitrag zu einigen speciellen Fragen in der Physiologie der Pentosen.

Durch die Arbeiten von Stone²⁾ ist zuerst die für die Agriculturchemie wichtige Thatsache erwiesen, dass Pflanzenfresser die Pentosane der Vegetabilien bis zu 50—60% auszunutzen vermögen, und kürzlich hat Slowtzoff³⁾ diese Beobachtung an isolirtem Pentosan, an reinem Xylan, bestätigt. Andererseits ist bekannt, dass der Mensch und Thiere, die gemischte Kost erhalten, diese Zuckerarten ungleich weniger verwerthen, wie übereinstimmend von Ebstein, v. Jacksch, E. Salkowski und Cremer angegeben ist.

Salkowski⁴⁾ hat kürzlich zur Erklärung dieses eigen thümlichen Verhaltens die Ansicht ausgesprochen, dass die Assimilationsgrenze oder, besser gesagt, die Oxydationsgrenze in beiden Fällen möglicher Weise eine verschiedene, und zwar für den Pflanzenfresser eine höhere ist.

Einen Beweis zu Gunsten dieser Ansicht erblicken wir in unseren Versuchen an pentosefrei ernährten und besonders an hungernden Thieren. In diesen zeigt sich nämlich nicht nur bei der gewöhnlichen l-Arabinose, sondern auch bei den zwei andern Raumformen fast immer eine erhöhte Ausnutzung dieser Zucker gegenüber den Versuchen am normal, d. h. mit pentosanreichem Futter ernährten Kaninchen.

Für diese Thatsache scheint uns eine ungezwungene Erklärung durch die Annahme gegeben, dass die Höhe der Aus-

1) E. Fischer, Diese Zeitschrift, Bd. XXVI, S. 60 (1898).

2) American chemical journal, Bd. 14, S. 9.

3) Diese Zeitschrift, Bd. XXXIV, S. 181.

4) Diese Zeitschrift, Bd. XXXII, S. 403.

nutzung von Kohlehydraten der Fünfkohlenstoffreihe von der Gesamtmenge aller übrigen auch ungleichen Kohlehydrate abhängig ist, die für die Verwerthung zur Verfügung steht.

Dem Menschen und dem mit gemischter Kost ernährten Thier bietet sich in den Hexosen seiner Nahrung und deren anhydrischen Polysacchariden, die unzweifelhaft leichter als die Pentosane durch die hydrolysirenden Säfte des Organismus invertirt werden, für die Befriedigung seines Kohlehydratbedürfnisses ein leicht assimilirbares Material. Unter normalen Verhältnissen überwiegen die Hexosen und ihre Derivate so bedeutend, dass eine Ausnutzung der Pentosen kaum in Frage kommt.

Betrachten wir aber diese Verhältnisse beim Pflanzenfresser. In seiner Nahrung werden die Pentosane — freie Pentosen kommen nicht in Vegetabilien vor — einen nicht unwesentlichen Antheil der vorhandenen Substanzen aus der Zuckergruppe ausmachen: aus ihnen muss er sein Kohlehydratbedürfniss decken. Die Bewältigung dieser Aufgabe scheinen im Darm wirkende spezifische Enzyme, die sogenannten Cytasen, zu erleichtern, wie sie von Mac Grillaury¹⁾ und Brown²⁾ nachgewiesen sind. Durch Gewöhnung ist diese Mühe für den Pflanzenfresser so gering geworden, dass er bei gleichzeitiger Verabreichung von freier Pentose und Nahrungspentosan sogar letzteres noch verwerthet und sich erst bei völligem Ausschluss der letzteren allein mit dem freien Zucker der Fünfkohlenstoffreihe begnügt.

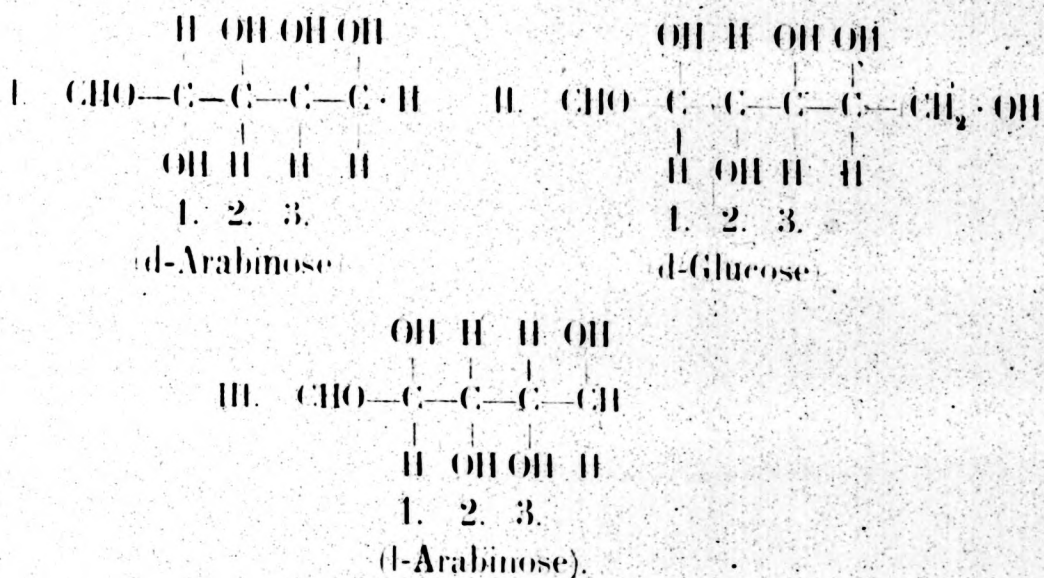
Für den Fall, dass diese bei den Pentosen beobachtete gegenseitige Beeinflussung eine allgemeine Eigenschaft der Zuckerarten ist, wird sie in Zukunft entsprechend gewürdigt werden müssen. Versuche an kohlehydratfrei ernährten Thieren, wie wir sie mit Diabetesmilch zuerst in grösserem Umfang durchgeführt haben, dürften darüber Auskunft geben.

Von Interesse scheint uns das Ergebniss, dass die l-Arabinose ganz allgemein sich in ihrem Verhalten viel mehr

1) Archiv Néerland, Bd. 9, S. 395.

2) Journal of chem. Soc. London, Bd. 61, S. 352.

als die d-Arabinose dem Traubenzucker, der d-Glucose, nähert, trotzdem nur zwischen den beiden letzten Zuckern ein genetischer Zusammenhang besteht. Dieser ist aber offenbar für die biologischen Agentien nicht massgebend: vielleicht ist es nicht zu weit gegangen, auch in den Structurformeln einen Ausdruck jener Thatsachen zu suchen. Wie man sieht, entfernt sich das Formelbild der d-Arabinose (I) viel weiter von dem der d-Glucose (II) als dasjenige der l-Arabinose (III). Nur die Atomgruppierung am Kohlenstoffatom 3 bedingt den hier in Betracht kommenden Unterschied im molekularen Bau von d-Glucose und l-Arabinose, während sich eine solche Differenz bei der d-Arabinose an den Kohlenstoffatomen 1 und 2 zeigt.



Schliesslich sei noch auf das unverkennbare Bestreben des Thierkörpers hingewiesen, Racemkörper zu zerlegen. Das tritt in unseren Versuchen besonders bei dem Verhalten der r-Arabinose deutlich hervor und steht ganz im Einklang mit der Erfahrung, dass die Natur mit verschwindenden Ausnahmen, wo nur möglich, optisch active Substanzen erzeugt.

Das Schicksal der racemischen Arabinose im Thierleib besitzt ein besonders actuelles Interesse in Rücksicht auf die Fünfkohlenstoffzuckerkrankheit, die Pentosurie.

Wie zuerst ihr Entdecker, E. Salkowski, vermuthet hat, gelangt hierbei ein optisch inactiver Zucker zur Ausscheidung, dessen Constitution — r-Arabinose — dann von C. Neuberg aufgeklärt ist. Auf Grund dieses Befundes und

theoretischer Erwägungen hat dann Neuberg¹⁾ die Ansicht entwickelt, dass die Harnpentose durch Synthese im Organismus des Pentosurikers entstehen müsse, eine Anschauung, die auch durch die klinischen Untersuchungen von M. Bial und F. Blumenthal²⁾ bestätigt wurde. Heute seien den früheren Ausführungen des einen von uns ein experimenteller Beweis hinzugefügt.

Obgleich die Versuche mit r-Arabinose am Kaninchen bereits die Labilität des Racemzuckers im höher entwickelten Organismus zeigen, haben wir es nicht für unnöthig gehalten, dieses Resultat auch am Menschen zu kontrolliren.

Zu diesem Zweck erhielt ein gesundes männliches Individuum 15,0 g r-Arabinose in 50 ccm. Wasser per os. Die Nahrung war die gewöhnliche Kost, irgendwelche Beschwerden wurden nicht empfunden. Der Harn, der vorher keinerlei reducirende Substanz enthielt, nicht die Orcinsalz-säureprobe gab und optisch inactiv war, zeigte bereits nach 4 Stunden kräftige Reduction, Drehungsvermögen und Pentosen-reaction; nach 19 Stunden war er wieder durchaus normal, auch in den zweiten 24 Stunden war keine Arabinose mehr in ihm nachweisbar.

Harnmenge: D = 1,026 : 1730 ccm.

Reaction: schwach sauer.

Drehung: $-0,4\%$ Glucose = 0,2 g d-Arabinose (in 100 ccm.)
demnach in 1730 ccm. = 3,46 g d-Arabinose.

Diphenylhydrazon aus 250 ccm. = 1,6902 g = 0,8022 g Arabinose
mithin in 1730 ccm. = 5,5512 g Arabinose
durch Polarisation sind angezeigt = 3,46 g d-Arabinose.

folglich sind an r-Arabinose ausgeschieden = 2,0912 g.

Daraus ergibt sich, dass die ausgeschiedene Arabinosenmenge zu 62% aus der optisch activen Form besteht.

Dieser Versuch lehrt somit, dass racemische Arabinose, die in den normalen menschlichen Organismus von aussen eingeführt wird, auf dem Wege durch denselben eine Zerlegung

1) Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 42, Nr. 5 u. 6 (1901).

2) Deutsche med. Wochenschr., Nr. 22, 1901.

erfährt derart, dass der ausgeschiedene Theil zu etwa $\frac{2}{3}$ aus dem Zucker der d-Reihe besteht.

Da nun im Harn des Pentosurikers die racemische Arabinose stets allein ohne eine der optisch activen Formen auftritt, folgt weiter, dass sie durch Synthese im Körper des Pentosurikers entsteht und dass ihre Bildung an einer Stelle vor sich geht, wo ihre Zerlegung in die optischen Antipoden nicht mehr erfolgen kann —.

Zum Schluss gebührt unser Dank dem Curatorium der Gräfin Luise-Bose-Stiftung, das uns die Mittel zur Ausführung unserer kostspieligen Versuche gewährt hat.