

# Ueber das Verhalten stereoisomerer Substanzen im Thierkörper.

## II. Mittheilung.

### Ueber das Schicksal der drei Mannosen im Kaninchenleibe.

Von

**C. Neuberg (Berlin) und P. Mayer (Karlsbad).**

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

Der Redaction zugegangen am 18. März 1903.

In einer früheren Mittheilung über diesen Gegenstand haben C. Neuberg und J. Wohlgemuth <sup>1)</sup> an Beispiele der drei Arabinosen gezeigt, wie man mit einer stereochemischen Betrachtungsweise von Vorgängen im höher entwickelten Organismus einige Fragen der Kohlehydratphysiologie beleuchten kann. Die genannten Autoren haben bei dieser Gelegenheit die mannigfachen Schwierigkeiten auseinandergesetzt, die sich bei der Anstellung solcher Versuche geltend machen. Unzweifelhaft bietet eine Verfolgung der entsprechenden Verhältnisse bei den Hexosen, den Kohlehydraten des Organismus par excellence, noch ein erheblicheres Interesse, als bei den Zuckern der Fünfkohlenstoffreihe, und gewiss wäre nach dieser Richtung hin ein Studium der drei stereoisomeren Glukosen, der d-, l-, und i-Modification, von grösstem Werth. Allein die Ausführung dieser Versuche scheiterte an der Unmöglichkeit, uns die nothwendigen Mengen von l- und i-Glukose zu beschaffen.

Wir haben deshalb die einschlägigen Experimente in der Reihe der Mannosen ausgeführt, die den Glukosen nahe verwandt und etwas leichter zugänglich sind. Immerhin

<sup>1)</sup> C. Neuberg und J. Wohlgemuth. Diese Zeitschr., Bd. XXXV, S. 41—69 (1902).

konnten wir auch diese Zucker nur in relativ kleinen Mengen darstellen, und wir bitten, es den grossen Kosten und der Mühe zugute zu halten, wenn wir uns meist mit nur je zwei Versuchsreihen begnügt haben.

#### Methodisches.

Unsere Experimente wurden, ebenso wie die früheren mit den Pentosen, am Kaninchen ausgeführt, nachdem durch besondere Versuche ermittelt war, dass bei den von uns verabfolgten Mengen der drei Mannosen aller im Organismus dieser Tierspecies nicht verwerthete Zucker allein durch den Urin ausgeschieden wird.

Leider ist für die quantitative Bestimmung der Mannose im Harn keine absolut genaue Methode bekannt. Die Ermittlung allein durch den Reductionswerth erwies sich, abgesehen von dem nicht unerheblichen Reductionsvermögen normalen Kaninchenharns, noch in Folge der Complication als unthunlich, dass alle drei Mannosen auf ihrem Wege durch den Thierkörper partiell in die Glukosen übergehen. Wir sind schliesslich bei der Bestimmung beider Zucker nebeneinander mittelst Phenylhydrazin stehen geblieben, das die Abscheidung der Mannose als Hydrazon, die von Glukose als Osazon ermöglicht.

Zwar haben E. Bourquelot und H. Hérissey<sup>1)</sup> angegeben, dass sich d-Mannose auch im Gemisch mit anderen Zuckern hinreichend genau als Phenylhydrazon bestimmen lässt: doch fanden wir nach dieser Methode beim Zusatz von Mannose zu Harn je nach den Mengen nur 76—85% wieder. Demnach sind alle unsere so ermittelten Daten Minimalwerthe, aber trotzdem durchaus brauchbar, da es uns in erster Linie nicht auf absolute, sondern Vergleichszahlen ankam.

Die Bestimmung von Mannose neben Glukose geschah folgendermaassen:

Der zu untersuchende Harn (meist zwischen 50—250 ccm) wird nach Zusatz von zwei Tropfen Essigsäure auf dem Wasserbade zum dünnen Syrup verdampft, und dieser mit

<sup>1)</sup> Compt. rend. de l'Acad., Bd. 129, 339 (1899).



ca. 60 ccm heissem Alkohol von 90% angerührt. Man lässt erkalten und filtrirt nach ca. zweistündigem Stehen von den ausgeschiedenen Uraten und anorganischen Salzen, wäscht diese sorgfältig mit 50 ccm etwa 40° warmen Alkohols gleicher Concentration nach und dampft das Filtrat auf etwa 5,0 ccm ein. Den Rückstand versetzt man mit der gleichen Menge Wasser und fügt soviel Phenylhydrazin (1 Mol.), gelöst in der theoretischen Menge Essigsäure, hinzu, wie sich aus der Polarisation unter der Annahme aller optisch activen Substanzen als Mannose — bei den Versuchen mit *i*-Mannose aus dem Reduktionsvermögen — berechnet. Man lässt nun 6—8 Stunden im Eisschrank stehen<sup>1)</sup> und filtrirt das ausgeschiedene Mannosehydrazon in einem Gooch-Tiegel ab, wobei zunächst stets die Mutterlauge und schliesslich 20 ccm eiskaltes Wasser zum Nachspülen dienen. Da 180 g Mannose 270 g Hydrazon liefern, zeigt 1 g des letzteren  $\frac{2}{3}$  g Mannose an.

Im Filtrat bestimmt man die vorhandene Glukose als Osazon: zu diesem Zweck fügt man von neuem so viel essigsaures Phenylhydrazin — und zwar nunmehr 3 Mol. — hinzu, wie sich aus den ursprünglichen Drehungen oder Reduktionswerten bei der Annahme allen Zuckers als Glukose für die Osazonbildung berechnet. Allein die Entstehung des Osazons aus Glukose verläuft viel weniger quantitativ<sup>2)</sup> als die des Mannosehydrazons. Die Menge des Osazons selbst haben wir daher nur in Ausnahmefällen zur Grundlage quantitativer Ermittlungen gemacht und diese, so gut es ging, aus der Differenz des Hydrazongewichts und der durch Drehung angezeigten Zuckermenge angestellt. Dieses Verfahren ist bei den drei Formen der Zucker in gleicher Weise angewendet worden.

Es empfiehlt sich dringend, grössere Ueberschüsse an Phenylhydrazin, als aus obiger Berechnung resultiren, zu vermeiden, da sonst erhebliche Verschiebungen der Löslichkeitsverhältnisse und Verluste eintreten.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Bei längerem Stehen mischt sich dem Mannosehydrazon leicht etwas Osazon bei.

<sup>2)</sup> Maquenne, Compt. rend. 112. 799.

<sup>3)</sup> C. Neuberg, Diese Zeitschr., Bd. XXIX. S. 274 (1900).

Den Berechnungen legten wir als Reductionswerth der Mannose die Zahl von Emil Fischer und J. Hirschberger,<sup>1)</sup> 1 cem Fehling'sche Lösung = 4,307 g Mannose, für die active Form das von van Ekenstein<sup>2)</sup> an krystallisirter d-Mannose ermittelte Drehungsvermögen:

$$[\alpha]_D = +14,25^\circ$$

zugrunde.

Da das gewöhnliche Kaninchenfutter (Kohl, Rüben, Hafer u. s. w.) gänzlich oder zum mindesten praktisch frei ist von Mannoseanhydriden, den Mannanen, haben wir von einer besonderen Ernährungsweise der Thiere, die bei den Arabinoseversuchen nothwendig gewesen war, absehen können, dieses umsomehr, da ja normaler Weise von den Kohlehydraten der Nahrung ausser Pentosanen nichts in den Harn übergeht.

Die benützten Präparate von Mannose waren folgendermaassen dargestellt:

d-Mannose wurde durch Hydrolyse von Steimmusspähnen dargestellt, ins Phenylhydrazon verwandelt und aus diesem nach der Herzfeld'schen Methode<sup>3)</sup> gemäss den Angaben von van Ekenstein krystallisirt gewonnen.

l-Mannose stellten wir nach der Vorschrift von E. Fischer<sup>4)</sup> aus l-Arabinose mittelst der Cyanhydrinreaction dar. Sie wurden als Syrup mit einem Gehalt von 10% H<sub>2</sub>O und 90% Zucker verwendet, dessen Reinheit durch die praktische vollständige Rückverwandlung einer bis zur Gewichtsconstanz im Vacuum über Phosphorpentoxyd bei 50° getrockneten Probe in das Phenylhydrazon gewährleistet wurde.

i-Mannose wurde abweichend von den Angaben der Litteratur nicht durch Reduction von i-Mannonsäurelacton gewonnen, sondern aus i-Mannosephenylhydrazon dargestellt, das selbst durch Vereinigung gleicher Theile Hydrazon der d- und l-Form entsteht. Durch Zerlegung dieser Verbindung nach

1) E. Fischer und J. Hirschberger, Ber. d. deutsch. chem. Ges., 22, 368 (1889).

2) A. van Ekenstein, Rec. d. trav. Chem., 14, 329 und 15, 221 (1896).

3) Al. Herzfeld, Ber. d. deutsch. chem. Ges., 28, 442 u. Ann. d. Chem., 301, 349.

4) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges., 23, 373 (1890).



den Angaben von Ruff und Ollendorff<sup>1)</sup> mittelst Form-  
aldehyd resultirte der reine Zucker, der theils syrupös, theils  
krystallisirt (siehe die folgende Mittheilung) benützt wurde.

Das Verhalten dieser Zucker haben wir bei der Passage  
des Thierkörpers auf drei Wegen untersucht, bei Darreichung  
per os sowie bei subcutaner und intravenöser Verabfolgung.  
Ausserdem haben wir den Einfluss der l- und i-Mannose auf  
die Glykogenbildung geprüft.

### Versuche.

l- und i-Mannose sind bisher noch nicht Gegenstand  
des Thierexperimentes gewesen. Ueber das Verhalten der ge-  
wöhnlichen d-Mannose liegen aber in der Litteratur bereits  
einige Angaben vor. Löw und Tsuji<sup>2)</sup> theilten mit, dass  
d-Mannose vom Menschen und Thier annähernd ebenso gut  
und leicht verwerthet wird wie Traubenzucker; auch Cremer<sup>3)</sup>  
hat festgestellt, dass die d-Mannose vom Kaninchen fast  
ebenso gut wie Traubenzucker assimilirt wird. Die Mannane  
können gleich den natürlichen Glukoseanhydriden ausgenützt  
werden, sodass in Japan das Mannan aus der Wurzel von  
Konophallus Konjaku die wirthschaftliche Bedeutung unserer  
Kartoffel besitzt.<sup>4)</sup>

#### A. Verhalten der drei Mannosen bei Darreichung per os.

Die Nahrung der Versuchsthiere bestand aus täglich  
ca. 200 g Kohl und 200 g Mohrrüben.

##### I.

Graues Kaninchen, 3050 g schwer, erhält 10,0 g d-Mannose in  
25 ccm Wasser mittelst Schlundsonde.

Harn (nach 24 Stunden): 380 ccm.

Reaction: neutral.

Reduction: gleicht der eines normalen Kaninchenharns.

Drehung: inactiv.<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges., 32, 3234 (1899).

<sup>2)</sup> Landw. Vers.-Stat., 45, 438.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. Biolog., 29, 484 (1892).

<sup>4)</sup> Tsuji, Landw. Vers.-Stat., 45, 416.

<sup>5)</sup> Auch der Harn der beiden nächsten Tage enthielt keinen redu-  
cirenden Zucker. Dasselbe Resultat fanden wir mit Ausnahme von  
Versuch XIII überall.

200 cem Harn werden dann auf Hydrazon und Osazon verarbeitet; beide Versuche fallen negativ aus, und es ergibt sich daraus, dass die 10 g d-Mannose glatt verbrannt worden sind.

II.

Dasselbe Thier erhält nach dreitägiger Ruhe 10 g l-Mannose in 30 cem Wasser per os.

Harn (nach 24 Stunden): 140 cem.

Reaction: neutral.

Reduction: stark positiv.

Drehung:  $= -3.6^\circ$  Traubenzucker.

Phenylhydrazon: die gesammten 140 cem Harn liefern nach der beschriebenen Methode 1.442 g Hydrazon = 0.95 g l-Mannose.

Osazon: das Filtrat vom Hydrazon liefert noch 2.06 g l-Glukosazon vom Schmelzpunkt  $206^\circ$ .

Falls die beobachtete Drehung ( $-3.6^\circ$ ) Glukose in 100, also 5.04 g in 140 cem) auf l-Mannose zu beziehen wäre, 1) ergäbe sich das widersinnige Resultat, dass nach Verabreichung von 10 g l-Mannose ca. 18.5 g desselben Zuckers ausgeschieden seien. Unter der Annahme, die in dem reichlichen Osazonbefund 2) ihre Berechtigung findet, dass ein partieller Uebergang aus l-Mannose in l-Glukose erfolgt ist,

berechnet sich die Menge der letzteren: 5.04

$-0.96$  g Mannose, gefunden als Hydrazon, deren Drehung  $= 0.28$  l-Glukose

zu  $4.76$  g l-Glukose.

Demnach werden nach 10 g l-Mannose ausgeschieden rund 1 g l-Mannose und 4.75 g l-Glukose.

Hier wie in allen folgenden Fällen war die Mannoseausscheidung innerhalb 24 Stunden beendet, da der später entleerte Harn weder Reductionsvermögen, noch optische Activität besass.

III.

Nach drei weiteren Ruhetagen erhält das gleiche Thier 10 g l-Mannose in 25 cem Wasser.

1) Die spec. Drehung von d-Mannose  $= +14.25^\circ$

» d-Glukose  $= +52.5^\circ$ ; demnach sind die

Procentzahlen Glukose zur Umrechnung auf Mannose mit  $\frac{52.5}{14.25} = 3.68$  zu multipliciren.

2) Hier wie in allen folgenden Fällen wurde die Reinheit sowohl des Mannosehydrazons wie Glukosazons durch die optische Untersuchung controllirt.

0.1 g d-Mannosehydrazon drehen, in 1 cem conc. HCl + 5 cem  $H_2O$  gelöst:

$-1.2^\circ$  (Fischer, Ber. 23, 384).

0.2 g d-Glukosazon

4 cem Pyrridin + 6 cem abs. Alkohol gel.:

$-1.5^\circ$  Neuberg, Ber. 32, 3386.



Harn: 160 ccm.

Reaction: schwach sauer.

Reduction: stark positiv.

Drehung:  $- - 1.0^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon<sup>1)</sup>: aus 150 ccm Harn resultirten 0.8005 g = 0.53 g Mannose.

Osazon: 1.330 g; F. 207—210°.

Die optische Untersuchung des Osazons wie Hydrazons ergab, dass beide Gemische der optisch inactiven und l-Form sind, und zwar bestand das Hydrazon zu rund  $\frac{2}{3}$ , das Osazon zu etwa  $\frac{1}{4}$  aus dem Racemkörper. Für weitere Berechnungen fehlt es in diesem Falle bei der Kleinheit der in Betracht kommenden Drehungswinkel an genügend sicheren Unterlagen, doch führen analoge Betrachtungen wie sub II unzweideutig zu dem Resultat, dass die i-Mannose beim Durchgang durch den Organismus zum Theil gespalten wird, wobei d-Mannose verschwindet und die übrig bleibende l- und i-Verbindung partiell in die entsprechenden Glukoseformen übergehen.

Diese Versuchsreihe wurde mit im Wesentlichen gleichen Resultaten an einem zweiten Thier angestellt; dabei erhielten wir die folgenden Daten:

#### IV.

Weisses Kaninchen, 3620 g schwer, erhält 10 g d-Mannose in 25 ccm Wasser.

Harn: 135 ccm.

Reaction: amphoter.

Reduction:

Drehung:

Hydrazon:

Osazon:

} negativ.

Demnach sind 10 g d-Mannose vollständig verbrannt.

#### V.

Dasselbe Thier erhält nach 4 Ruhetagen bei gleicher Ernährung 10 g l-Mannose in 25 ccm Wasser.

Harn: 155 ccm.

Reaction: schwach sauer.

Reduction: erheblich.

Drehung:  $- - 2.8^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon: aus 100 ccm Harn 1.140 g l-Mannosehydrazon = 0.76 g l-Mannose.

Demnach sind in 155 ccm 1.178 g l-Mannose.

Osazon: 1.87 g; F. 205°.

Aus obigen Daten ergibt sich, dass rund 1.2 g l-Mannose und 4.0 g l-Glukose ausgeschieden wurden.

<sup>1)</sup> Hier wie in allen folgenden Versuchen mit i-Mannose dienten 10 ccm Harn zur annähernden quantitativen Bestimmung des Zuckergehalts.

VI.

Dasselbe Thier erhält nach 4 weiteren Tagen 10.0 g i-Mannose in 25 cem Wasser.

Harn: 140 cem.

Reaction: neutral.

Reduction: stark positiv.

Drehung: =  $-0.8^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon: aus 130 cem 0.968 g

Osazon: 1.450 g; F. 207 — 212°.

Auch hier ergab die Untersuchung, analog wie bei Versuch III, dass Hydrazon wie Osazon aus Gemischen der Racem- und l-Form bestehen; demnach ist auch hier eine partielle Zerlegung der i-Mannose und Umwandlung in i- und l-Glukose unverkennbar.

B. Verhalten der drei Mannosen bei subcutaner Verabreichung.

Hier haben wir gleichfalls zwei Versuchsreihen an denselben beiden Kaninchen durchgeführt, an denen die Versuche per os angestellt gewesen waren.

VII.

Graues Kaninchen von 3050 g erhält 10 g d-Mannose in 30 cem Wasser unter die Haut gespritzt.

Harn: 120 cem.

Reaction: amphoter.

Reduction: positiv.

Drehung: schwach rechts =  $+0.1^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon: aus 100 cem Harn 0.529 g = 0.35 g d-Mannose.

Osazon: nicht erhältlich.

Demnach kann man annehmen, dass in diesem Falle allein d-Mannose ausgeschieden ist; in der That stehen die aus der Polarisation und durch Wägung ermittelten Mengen in bester Uebereinstimmung. Nach der Drehung sind ausgeschieden: 0.44 g d-Mannose; nach der Hydrazonmenge 0.42 g d-Mannose.

VIII.

Nach viertägiger Ruhepause erhält das Thier 10 g l-Mannose, in 25 cem Wasser gelöst, subcutan.

Harn: 260 cem.

Reaction: schwach sauer.

Reduction: positiv.

Drehung: =  $-0.7^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon: 1.996 g = 1.333 g l-Mannose.

Osazon: 0.933 g l-Glukosazon; F. 203 — 205°.



Nun drehen 1.333 g l-Mannose so stark wie 0.36 g l-Glukose; demnach ergibt sich unter Berücksichtigung der beobachteten Drehung

$$\begin{array}{r} 1.82 \\ - 0.36 \\ \hline \end{array}$$

dass 1.46 g l-Glukose

und 1.33 g l-Mannose durch den Harn ausgeschieden sind.

### IX.

Nach weiteren drei Tagen wurde dem gleichen Thier 10 g l-Mannose in 30 cm Wasser unter die Haut gespritzt. Es trat eine starke Polyurie auf.

Harn: 550 ccm.

Reaction: sauer.

Reduction: positiv.

Drehung: der Harn zeigt zunächst keine deutliche Drehung, nach Concentration auf 95 ccm tritt dieselbe aber auf und ist =  $-0.7^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon: aus 75 ccm Harn 1.814 g = rund 1.2 g Mannose.

Osazon: 0.303 g; F. 206—2100.

Genau wie in den früheren Fällen erwiesen sich beide Hydrazinverbindungen als Gemische, sodass die gleichen Schlüsse bezüglich Spaltung und Umwandlung zu ziehen sind.

### X.

Zu diesem Versuch diente ebenso, wie zu den zwei folgenden, das zweite Kaninchen, an dem die Experimente IV, V und VI ange-  
stellt sind.

Weisses Kaninchen (3620 g) erhält subcutan 10 g d-Mannose in 30 ccm Wasser.

Harn: 175 ccm.

Reaction: neutral.

Reduction: positiv.

Drehung: ist erst nach Concentration auf 100 ccm wahrzunehmen und dann =  $+0.1^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon: aus den eingeengten 100 ccm 0.502 g = 0.335 g d-Mannose.

Osazon: entsteht nur in Spuren.

Daher ist der Schluss gerechtfertigt, dass 10 g d-Mannose bei subcutaner Verabfolgung zum grössten Theil verbrannt werden, und dass die kleine ausgeschiedene Menge keine Umlagerung erfährt. Die polarimetrische Bestimmung (0.368 g d-Mannose) führt demgemäss annähernd zu dem gleichen Resultat, wie die Wägung des Hydrazons (0.335 g d-Mannose).

XI.

Nach drei Ruhetagen erhält das Thier 10 g l-Mannose subcutan.

Harn: 160 cem.

Reaction: amphoter.

Reduction: positiv.

Drehung: =  $-0.6^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon: aus 150 cem 1.834 g = 1,222 g l-Mannose.

Osazon: 0,277 g vom Schmelzpunkt  $204^{\circ}$ .

Da nun die in 160 cem enthaltene Menge l-Mannose (= ca. 1.30 g) so stark dreht wie 0,35 g l-Glukose, ergibt sich aus der beobachteten Drehung.

$$\begin{array}{r} 0,96 \\ - 0,35 \\ \hline \end{array}$$

dass ca. 0,61 g l-Glukose und 0,35 g l-Mannose ausgeschieden sind.

XII.

Nach dreitägiger Ruhe erhält das gleiche Thier 10 g l-Mannose in 25 cem Wasser gelöst, unter die Haut gespritzt.

Harn: 125 cem.

Reaction: schwach sauer.

Reduction: stark positiv.

Drehung: =  $-0.4^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon: aus 100 cem Harn 0.6663 g = 0,444 g Mannose.

Osazon: 0.467 g vom Schmelzpunkt  $211^{\circ}$ .

Das optische Drehungsvermögen konnte an dem Osazon nicht mit Sicherheit constatirt werden.

Auch hier führen die Daten des Protokolls zur Annahme einer theilweisen Umwandlung und Zerlegung.

### C. Verhalten der drei Mannosen bei intravenöser Verabfolgung.

Die Versuche sind wiederum an den beiden entsprechenden Thieren angestellt. Die Einspritzung geschah in die Ohrvene. Auffallend ist die Polyurie, die in den meisten Fällen eintrat.

XIII.

Graues Kaninchen erhält 3 g d-Mannose, in 3 cem Wasser gelöst, in die Ohrvene.

Harn: 270 cem.

Reaction: schwach sauer.

Reduction: positiv.

Drehung: =  $+0.3^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon: aus der Gesamtmenge 0.4222 g d-Mannosehydrazon = 0.281 g d-Mannose.



Osazon: nur in Spuren.

Demnach ergibt die Berechnung  $0.81$

$- 0.07$

dass rund  $0.74$  g d-Glukose und  $0.28$  g d-Mannose im Harn wieder erscheinen.

Bei diesem Versuch machten wir die Beobachtung, dass der am nächsten Tag entleerte Harn (250 ccm) eine Rechtsdrehung  $= 0.4^{\circ}$  Traubenzucker zeigte, ohne dass es gelungen wäre, ein Hydrazon oder Osazon darzustellen. Derartiges konnte bei den übrigen intravenösen Versuchen nicht constatirt werden. Eine Erklärung für diesen Befund können wir nicht angeben.

#### XIV.

Nach dreitägiger Ruhe erhält das Thier 3 g l-Mannose intravenös.

Harn: 400 ccm.

Reaction: schwach sauer.

Reduction: positiv.

Drehung:  $= - 0.3^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon: aus der gesammten, vorsichtig concentrirten Menge  $0.635$  g l-Mannosehydrazon  $= 0.423$  g l-Mannose.

Osazon:  $0.327$  g vom Schmelzpunkt  $203 - 206^{\circ}$ .

Die Rechnung ergibt  $1.2$  g

$- 0.11$

einen Uebergang von ca.  $1.1$  g l-Glukose und  $0.42$  g l-Mannose in den Harn.

#### XV.

Der analoge Versuch am gleichen Thier mit 3 g l-Mannose ergab:

Harn: 360 ccm.

Reaction: schwach sauer.

Reduction: positiv.

Drehung: erst nach Concentration auf 200 ccm wahrnehmbar und dann  $= + 0.1^{\circ}$  Traubenzucker.

Hydrazon: aus 190 ccm  $1.827$  g  $= 1.222$  g Mannose.

Osazon:  $0.0275$  g.

Die polarimetrische Untersuchung des Mannosehydrazons zeigte die optische Activität desselben, und zwar enthielt es ca.  $12\%$  l-Verbindung, andererseits deutet die Rechtsdrehung des Harns auf eine geringe Glukosurie, die vielleicht durch den operativen Eingriff in die Ohrvene hervorgerufen ist.

#### XVI.

Dieser Versuch, sowie die beiden folgenden, enthält die Wiederholung der Versuche XIII, XIV und XV an unseren weissen Kaninchen. Bei dem ganz ähnlichen Verlauf der Experimente glauben wir, uns auf kurze Wiedergabe des Endresultates beschränken zu können.

Nach intravenöser Gabe von 3 g d-Mannose erscheinen im Harn ca. 0,93 g d-Mannose und 0,23 g d-Glukose.

#### XVII.

Bei Injection von 3 g l-Mannose gehen in den Harn ca. 0,37 g l-Mannose und 0,48 g l-Glukose über.

#### XVIII.

Nach intravenöser Verabfolgung von 3 g i-Mannose ist die Gegenwart von unveränderter i-Mannose und deren l-Modification, sowie die der entsprechenden Glukoseformen im Harn zu constatiren.

### D. Glykogenversuche.

Da M. Cremer <sup>1)</sup> bereits festgestellt hatte, dass d-Mannose zu den Glykogenbildnern zählt, haben wir uns auf Versuche mit l- und i-Mannose beschränkt.

Die erforderliche Glykogenfreiheit erzielten wir, indem wir unsere Versuchsthierc bis zu einem Gewichtsverlust von mindestens ca.  $\frac{1}{3}$  des Anfangsgewichtes hungern liessen. Wir bestimmten nur das Leberglykogen und zwar nach der Pflüger-Külz'schen Methode.

#### XIX.

Kaninchen von 3260 g Anfangsgewicht erhielt Wasser ad libitum. Als am 11. Hungertage das Gewicht auf 1980 g gesunken war, erhält das Thier 8 g l-Mannose per Schlundsonde und wurde nach 20 Stunden getödtet.

Harn: 80 cem (freiwillig gelassen und aus der Blase entnommen).

Reaction: neutral.

Reduction: schwach.

Drehung: eine Spur nach links.

Hydrazon: Spur.

Osazon: Spur.

Dennach war fast der gesammte Zucker im Organismus ausgenützt. Die Leber enthielt 0,9734 g Glykogen.

#### XX.

Ein ähnlicher Versuch wurde an einem 2. Thier (2985 g Anfangsgewicht und 1650 g Endgewicht am 9. Hungertage) vorgenommen, indem 2 Mal je 5 g l-Mannose innerhalb 4 Stunden gegeben wurden. 24 Stunden nach der ersten Verabreichung wurde das Thier getödtet. Der Harnbefund zeigte auch hier die totale Ausnützung der l-Mannose; die Menge des aus der Leber isolirten Glykogens betrug 0,6060 g.

1) Zeitschr. f. Biologie, 29, 484 (1893).



## XXI.

Mit *i*-Mannose konnten wir aus Materialmangel nur einen Versuch mit 9.30 g anstellen. Dieselben gaben wir einem Thier vom Anfangsgewicht 2795 g und dem Endgewicht 1825 g am 10. Hungertage in 2 Portionen. 22 Stunden nach dem Beginn des Versuches (19 Stunden nach der zweiten Mannoseverabreichung) wurde das Thier getödtet. Mangel an Reductionsfähigkeit und Drehungsvermögen des Harns thut auch in diesem Falle die praktisch vollständige Ausnützung der *i*-Mannose dar. Wir konnten 1.1012 g Leberglykogen darstellen.

## E. Ergebnisse.

In unseren Versuchen gibt sich unzweideutig der Einfluss der Configuration auf das Schicksal der drei Mannosen im Thierleibe zu erkennen, und es zeigt sich, wie in den entsprechenden Arabinoseversuchen von Neuberg und Wohlgemuth, dass auch für den höher entwickelten Organismus Beziehungen zwischen dem molekularen Bau vom physiologischen Agens und Angriffsobject bestehen, wie sie von E. Fischer<sup>1)</sup> für den Verlauf einfacher fermentativer Prozesse ausserhalb der Zelle an vielen Beispielen dargethan sind.

Besonderer Beachtung werth scheint uns die unzweifelhafte Tendenz des höher entwickelten Organismus, gleich vielen niederen Lebewesen, optisch inactive Substanzen zu zerlegen, die auch bei den einschlägigen Versuchen mit den drei Arabinosen zu Tage getreten war. Das gleiche Verhalten des Thierkörpers zu einer nicht der Kohlenhydratreihe angehörigen Substanz, der racemischen  $\beta$ -Oxybuttersäure, hat jüngst Al. Mc. Kenzie<sup>2)</sup> beobachtet. Wir können den Bemerkungen dieses Autors, die er bezüglich der Arabinoseversuche von Neuberg und Wohlgemuth und der Brion'schen Experimente mit den Weinsäuren<sup>3)</sup> macht, nur beistimmen. Mc. Kenzie betont, dass nur die mit Umgehung des Darms (subcutan und intravenös) angestellten Versuche für die Frage nach dem Verhalten von optisch inactiven, in optische Antipoden spaltbaren Verbindungen im Organismus ent-

1) Emil Fischer, Diese Zeitschr. Bd. XXVI, S. 60 (1899).

2) Mc. Kenzie, Transactions of the Chem. Soc. London, Bd. 81, 1409 (1902).

3) Brion, Diese Zeitschr., Bd. XXV, S. 283 (1898).

scheidende Bedeutung besitzen. Denn im anderen Falle, wie in Brion's ausschliesslich per os angestellten Versuchen, kann der Einfluss der Bacterienthätigkeit im Darm auf die zu Tage tretenden Unterschiede nicht ausgeschlossen werden. Bei Bacterien sind aber derartige Verhältnisse seit langem bekannt.

Des ferneren möchten wir auf die Feststellung der Thatsache hinweisen, dass aus l- und ebenso aus i-Mannose Glykogen und zwar, wie wir nachgewiesen haben, das gewöhnliche Glykogen entsteht, wobei die Frage gar nicht berührt werden soll, ob man es hier mit wahren oder unechten Glykogenbildnern zu thun hat.<sup>1)</sup> Jedenfalls scheint der Satz, dass nur die gährenden Zucker der Sechskohlenstoffreihe, resp. deren Polysaccharide der Glykogenbildung fähig seien, wie jüngst auch Cremer<sup>2)</sup> andeutet, nicht mehr in vollster Strenge gültig.

Bei diesen Glykogenversuchen haben wir ferner beobachtet, dass die Verwerthung der l- und i-Mannose, die im normal ernährten Organismus sehr mässig ist, beim hungernden Thier eine fast vollkommene ist, eine Thatsache, welche die Höhe des gefundenen Glykogens vielleicht erklärt und die von Neuberg und Wohlgemuth<sup>3)</sup> bei den stereoisomeren Arabinosen sowie von J. Wohlgemuth<sup>4)</sup> bei den entsprechenden Versuchen mit  $\alpha$ -Glukoheptose gleichfalls beobachtet ist.

Als weitere Thatsache von allgemeinerem Interesse ergeben unsere Versuche die Fähigkeit der Zucker, sich im Organismus in einander umzulagern. Mit dieser Möglichkeit ist schon lange gerechnet, und man hat sie zur Erklärung bestimmter Probleme, wie der Production der Galactose in der Brustdrüse für das Milchzuckermolekül, herangezogen. Indem wir den directen Uebergang der verschiedenen Mannoseformen in die entsprechenden Glukosen zahlenmässig verfolgen konnten, ist nunmehr die experimentelle Basis für die Berechtigung solcher Speculationen geschaffen. Für die Bedeutung der Frage einer gegenseitigen Verwandlung der Zucker in einander bleibt

1) M. Cremer, Zeitschr. f. Biolog., Bd. 42, 444 (1901).

2) Spiro-Ascher, Ergebnisse der Physiolog., 1902, S. 803.

3) Diese Zeitschr., Bd. XXXV, S. 56 (1902).

4) J. Wohlgemuth, Diese Zeitschr., Bd. XXXV, S. 579 (1902).



es ganz irrelevant, ob dieselbe durch abwechselnde Reduction oder Oxydation etc., wie es E. Fischer ausführt, oder durch Alkaliwirkung im Sinne der Anschauungen von Lobry de Bruyn zu Stande kommt. Vielleicht kann ein Ergebniss, auf das wir besonders geachtet haben, dass niemals nach Mannoseverabreichung Fructose, wohl aber Glukose auftritt, eher zu Gunsten der Fischer'schen Ansichten gedeutet werden.

Wir brauchen kaum zu erwähnen, dass von dem nunmehr berechtigten Standpunkt der gegenseitigen Verwandlung der Zucker im Organismus manche Anomalien des Kohlehydratstoffwechsels beleuchtet werden können, wie z. B. das Vorkommen der Fructose in den Körpersäften<sup>1)</sup> und im Harn,<sup>2)</sup> das auch bei Ausschluss jeder fruchtzuckerhaltigen Nahrung fortbesteht. Eine weitere experimentelle Verfolgung dieser Verhältnisse am höher entwickelten Organismus verspricht daher auch für physiologische Probleme eine Förderung, so wie die sterische Betrachtungsweise der modernen Chemie schon längst ein unschätzbares Hilfsmittel geworden ist.

1) C. Neuberg u. H. Strauss, Diese Zeitschr., Bd. XXXVI, S. 227 (1902).

2) H. Rosin u. Laband, Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 47, Helt 1 und 2 (1902).