

Über das Verhalten der drei isomeren Nitrobenzaldehyde im Thierkörper.

Von N. Sieber und A. Smirnow.

(Vorgelegt in der Sitzung am 10. Februar 1887.)

Seit den bekannten Untersuchungen von Wöhler und Frerichs¹ wissen wir, dass Benzaldehyd im Thierkörper zu Benzoësäure oxydirt und als Hippursäure ausgeschieden wird. Bertagnini² zeigte ferner, dass Nitrobenzoësäure, dem Organismus einverleibt, als Nitrohippursäure ausgeschieden wird. Die gleiche Nitrohippursäure erhielt er auch durch Einwirkung eines Gemenges von rauchender Salpetersäure und concentrirter Schwefelsäure auf Hippursäure. Aus diesem Umstande, sowie aus der Beschreibung der Eigenschaften seiner Nitrohippursäure geht hervor, dass die von ihm erhaltene Säure Metanitrohippursäure war.

Andererseits fand M. Jaffé³ bei seinen Untersuchungen über das Verhalten des Para- und des Orthonitrotoluols im thierischen Organismus, dass das Erstere zu Paranitrobenzoësäure oxydirt und als paranitrohippursaurer Harnstoff $= C_9H_8N_2O_5CON_2H_4$ ausgeschieden wird. Ganz anders ist das Verhalten des Orthonitrotoluols. Von dieser Verbindung werden nur etwa 10⁰/₀ zu Orthonitrobenzoësäure oxydirt, welche als solche den Organismus verlässt. Eine Orthonitrohippursäure hat Jaffé niemals auffinden können, weder in dem Ätherextract, noch in dem Rückstande des Harns. Die Hauptmenge des eingegebenen Orthonitrotoluols aber, wird im Organismus zu Orthonitrobenzylalkohol $C_6H_4 \begin{matrix} \diagup NO_2 \\ \diagdown CH_2 \end{matrix} .OH$ oxydirt, welcher sich mit Glykuronsäure paart. Dieser Glykuronsäurepaarling von der

¹ Ann. Chem. Pharm. Bd. 65, S. 337.

² Compt. rend. T. 31, pag. 490.

³ Berl. chem. Ber. 7, S. 1673 u. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2, S. 47.

Zusammensetzung $C_{13}H_{15}NO_9 = C_7H_7NO_3 + C_6H_{10}O_7 - H_2O$, von Jaffé Uronitrotoluolsäure genannt, vereinigt sich mit einem Molekül Harnstoff zu einer salzartigen Verbindung von der Zusammensetzung: $C_{14}H_{19}N_3O_{10} + 2\frac{1}{2}H_2O$, so dass die Hauptmenge des eingegebenen Orthonitrotoluols in dieser Form mit dem Harn ausgeschieden wird.

Bei so differentem Verhalten isomerer Verbindungen im Organismus ist es gewiss von Interesse, wenn weitere hierauf bezügliche Thatsachen gesammelt werden. Da die drei Nitrobenzaldehyde jetzt in reinem Zustande fabrikmässig dargestellt werden, so haben wir mit diesen drei Substanzen Fütterungsversuche an Hunden angestellt und werden in Folgendem die erhaltenen Resultate beschreiben. Die Nitrobenzaldehyde wurden von der badischen Anilin- und Sodafabrik in Ludwigshafen bezogen und zeigten nach dem Umkrystallisiren den richtigen Schmelzpunkt, so dass die verfütterten Substanzen chemisch rein waren. Der Versuchshund von 22 Kil. Körpergewicht, vertrug tägliche Dosen von 2 Grm., die ihm in Fleisch eingewickelt in den Rachen gestossen wurden, ganz gut. Dosen von 3—5 Grm. pro die mehrere Tage hintereinander verursachten Erbrechen und Durchfälle, in Folge örtlicher Reizung der Magen- und Darmschleimhaut. Der Geschmack aller drei Aldehyde ist brennend, anfangs süsslich, später bitter. Am wenigsten reizend ist der Paranitrobenzaldehyd, schon intensiver ist der Geschmack der Metaverbindung. Ein Krystall des Orthonitrobenzaldehyds aber auf die Zunge gebracht, bewirkt ein derartiges Brennen, das dem des Cayennepfeffers gleich kommt. Der Hund erhielt daher etwa acht Tage lang täglich 2—3 Grm. von dem betreffenden Nitrobenzaldehyd. Hierauf folgte eine Ruhepause von acht Tagen und dann von neuem Fütterung mit Nitroaldehyd. Der Hund, der täglich $\frac{1}{2}$ Kil. Pferdefleisch und 1 Kil. Brot erhielt, verlor zwar etwas dabei den Appetit und magerte colossal ab. Nach Beendigung der Fütterungsversuche, die mit Unterbrechungen etwa zwei Monate dauerten, erholte sich aber das Thier in kurzer Zeit vollständig.

Paranitrobenzaldehyd.

Von diesem Aldehyd erhielt der Hund drei Grm. täglich fünf Tage lang. Der während der Zeit gesammelte Harn wurde

auf dem Wasserbade concentrirt, von den sich dabei abscheidenden Phosphaten und geringen Mengen brauner Substanzen filtrirt, dann bis zum Syrup verdunstet und nach dem Erkalten mit Alkohol versetzt. Die von den abgeschiedenen Salzen abfiltrirte alkoholische Lösung wurde wiederum auf dem Wasserbade verdunstet und nach dem Erkalten mit überschüssiger Salzsäure versetzt. Nach kurzem Stehen bildeten sich in der Flüssigkeit reichliche Mengen von Krystallen, die, wie die spätere Analyse zeigte, paranitrohippursaurer Harnstoff waren. Das Filtrat von den Krystallen gab an Äther noch etwas von der gleichen Substanz ab. Paranitrobenzoësäure oder Paranitrohippursäure wurden dabei nicht erhalten.

Der ausgefällte paranitrohippursaurer Harnstoff wurde auf der Wasserstrahlpumpe abfiltrirt, dann aus heissem Wasser umkrystallisirt, und auf diese Weise von der mitgefällten, sehr schwer löslichen Kynurensäure getrennt. Nach mehrfachem Umkrystallisiren aus heissem Alkohol, unter Zusatz von Thierkohle wurden schliesslich farblose Krystalle erhalten vom Schmelzpunkt 179—180°, die über SO_4H_2 getrocknet, bei der Elementaranalyse folgende Zahlen gaben: 0·2386 Grm. Substanz gaben 0·3688 Grm. CO_2 und 0·0987 Grm. H_2O = 42·15% und 4·59% H. 0·2726 Grm. Substanz gaben 49·6 Ctm. Ngas bei 13·8° und 697 Mm. Bst. oder 19·6% N.

Die Formel des paranitrohippursäuren Harnstoffs = $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5\text{CON}_2\text{H}_4$ verlangt 42·25% C 4·22% H und 19·71% N. Die Zusammensetzung, der Schmelzpunkt und die sonstigen Eigenschaften unseres Präparates stimmen vollständig mit den von Jaffé beschriebenen Eigenschaften des paranitrohippursäuren Harnstoffs überein. Nach Verfütterung von 15 Grm. des Paranitroaldehyds erhielten wir 12 Grm. des einmal umkrystallisirten Productes, so dass mit Berücksichtigung der Verluste die Umwandlung als eine quantitative angesehen werden kann. Auch findet nach Verfütterung des Aldehyds keine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren im Harn statt. So ergab der Harn des Hundes nach der Eingabe von 3 Grm. des Aldehyds in 50 CC. 0·264 Grm. SO_4Ba = 0·0906 Grm. SO_3 der Salze und 0·0024 Grm. SO_4Ba = 0·0082 Grm. Ätherschwefelsäure. Das Verhältniss der beiden Schwefelsäuren ist also wie 11:1. Das

Verhältniss der beiden Schwefelsäuren bei gewöhnlicher Ernährung des Hundes wurde zu gleicher Zeit öfters bestimmt und schwankte zwischen 6 : 1 bis 52 : 1.

Metanitrobenzaldehyd.

Von diesem Körper erhielt der Hund 2 Grm. pro die 6 Tage lang, welche Menge er ohne Erbrechen und Durchfälle ertrug. Der Harn wurde genau wie im vorhergehenden Falle verarbeitet. Nach Zusatz von Salzsäure zu dem erhalten Harnsyrup erstarrte auch dieser auf 0 abgekühlt zu einem Krystallbrei aus rhombischen Säulen bestehend. Die Krystalle wurden auf der Pumpe von der Mutterlauge abfiltrirt und aus Alkohol umkrystallisirt. Dieses Rohproduct wurde auf Fliesspapier getrocknet, sodann wiederholt aus heissem Wasser, unter Zusatz von Thierkohle und schliesslich aus Alkohol umkrystallisirt. Die anfangs braunen Krystalle wurden jetzt ganz farblos und schmolzen im Capillarröhrchen bei 165—167%. Trocken erbitzt verpufften sie. Da die Krystalle auf ganz gleiche Weise, wie der paranitrohippursäure Harnstoff erhalten wurden, so glaubten wir, dass auch hier eine entsprechende Harnstoffverbindung der Metareihe vorliegt. Die Elementaranalyse belehrte uns aber, dass dem nicht so ist, sondern dass das nach Fütterung mit Metanitrobenzaldehyd erhaltene Product reine Metanitrohippursäure war.

0·2459 der über SO_4H_2 getrockneten Substanz gaben 0·4321 Grm. CO_2 und 0·0858 Grm. H_2O oder 47·92% C und 3·87% H.

0·2376 Grm. der Substanz gaben im Zulkowskischen Apparate über 25% Kalilauge 27·3 Ctm. Ngas, bei 18·5° T und 710 Mm. Bst. oder 12·38% N.

Die Nitrohippursäure $= \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \begin{cases} \text{NO}_2 \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H} \end{cases}$ hat folgende procentische Zusammensetzung:

	Theorie	Versuch
C_9	48·21%	47·92%
H_8	3·57 „	3·87 „
N_2	12·50 „	12·38 „
O_5	35·72 „	—

Andere Producte wurden aus dem Harne nicht erhalten. Der Ätherextract der von den Krystallen filtrirten Mutterlauge

hinterliess nach dem Verdunsten geringe Mengen der Metanitrohippursäure. Auch die gepaarten Schwefelsäuren werden nach Eingabe dieser Verbindung nicht vermehrt. So enthielten 100 Ctm. Harn nach 2 Grm. des Aldehyds 1·212 Grm. $\text{SO}_4\text{Ba} = 0\cdot4161$ Grm. SO_3 der Salze und 0·056 Grm. $\text{SO}_4\text{Ba} = 0\cdot0192$ Grm. SO_3 gepaart, oder im Verhältnis von 21·67 : 1. Der Metanitrobenzaldehyd wird also ebenfalls zu Metanitrobenzoësäure oxydirt und wie schon Bertagnini gefunden, als Metanitrohippursäure ausgeschieden.

Orthonitrobenzaldehyd.

Wie schon oben erwähnt, fand Jaffé, dass von dem verfütterten Orthonitrotoluol etwa der zehnte Theil zu Orthonitrobenzoësäure, $\frac{9}{10}$ dagegen nur zu Benzylalkohol oxydirt werden, welcher letztere dann in Verbindung mit Glykuronsäure und Harnstoff den Organismus verlässt. Nach unseren Versuchen wird Orthonitrobenzaldehyd zu der entsprechenden Nitrobenzoësäure oxydirt und als solche ausgeschieden. Andere Producte konnten im Harne nicht aufgefunden werden.

Der gleiche Hund erhielt vier Tage hintereinander je 2 Grm. des Aldehyds und der hierauf gelassene Harn wurde gleichwie in vorhergehenden Fällen verarbeitet. Nach Verdunsten des Alkohols und Ansäuern des erkalteten Syrups entstand keine Fällung; durch Ausziehen mit Äther erhielten wir dagegen reichliche Menge schon ziemlich farbloser Krystalle, die, nur zweimal aus heissem Alkohol unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt, in chemisch reinem Zustande erhalten wurden. Der Schmelzpunkt der Substanz lag bei 146—147°. Nach Widmann schmilzt Orthonitrobenzoësäure bei 147°. Die Krystallnadeln hatten einen intensiv süssen Geschmack; auch die Löslichkeitsverhältnisse waren übereinstimmend und eine Stickstoffbestimmung ergab mit der Formel einer Nitrobenzoësäure übereinstimmende Zahlen.

0·2282 Grm. der über SO_4H_2 getrockneten Substanz gaben im Zulkowskischen Apparate über 25% Kalilauge 17·0 Cctm. Ngas bei 15° T. und 707 Mm. Bst. oder 8·38% N. Die Formel: $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ verlangt 8·38% N.

In Übereinstimmung mit Jaffé haben auch wir keine Orthonitrohippursäure im Harn auffinden können. Auch die gepaarten Schwefelsäuren scheinen nach Orthonitrobenzaldehyd, wenn überhaupt, nur sehr wenig vermehrt zu sein. Es wurden folgende Zahlen erhalten: In 50 Ctm. des Harns 0·650 Grm. $\text{SO}_4\text{Ba} = 0·2236$ Grm. SO_3 der Salze und 0·109 Grm. $\text{SO}_4\text{Ba} = 0·037$ Grm. SO_3 gepaart oder im Verhältnis von 6 : 1.

Bei Wiederholung dieses Versuches wurde der nach Verfütterung von 10 Grm. Aldehyd gelassene Harn jedesmal frisch mit basischem Bleiacetat gefällt. Der ausgewaschene und getrocknete Bleiniederschlag wurde dann mit Salzsäure zu einem Brei angerührt und mit Äther, hierauf mit Alkohol extrahirt. Eine Glykuronsäureverbindung konnten wir in beiden Extracten nicht auffinden. Sie war auch kaum zu erwarten, da bei den von uns verabreichten Dosen circa 80% des Aldehyds als Orthonitrobenzoësäure aus dem Harn wieder erhalten wurden.

Das Ergebnis unserer Versuche lässt sich demnach in Folgendem resumiren:

1. Alle drei Nitrobenzaldehyde werden im Organismus zu den entsprechenden Nitrobenzoësäuren oxydirt.
2. Die Art wie die entstandenen Säuren ausgeschieden werden, ist je nach der relativen Stellung der Seitenketten eine verschiedene, indem die Paranitrobenzoësäure als paranitrohippursaurer Harnstoff, die Metanitrobenzoësäure als Metanitrohippursäure und die Orthonitrobenzoësäure ohne jede Paarung den Thierkörper verlassen.

Nencki's Laboratorium in Bern.
