

Das Verhalten einiger Pyrimidinderivate im Organismus.

Von
H. Steudel.

(Aus dem physiologischen Institut zu Marburg a. L.)

(Der Redaction zugegangen am 1. März 1901.)

Die Frage nach der Herkunft der Harnsäure im thierischen Organismus hat schon seit langen Zeiten das Interesse der Physiologen und Kliniker lebhaft beschäftigt, und zahlreich sind die Versuche, in denen eine Lösung dieser für den thierischen Haushalt grundlegenden Frage angestrebt wurde. Aber erst, nachdem durch die Arbeiten Kossel's die Nucleinsäuren als Muttersubstanzen der Alloxurkörper erkannt waren, während man früher die Purinkörper noch zu den Bestandtheilen des Eiweisses rechnete, wurde die Forschung nach der Entstehung der Harnsäure in sichere Bahnen gelenkt. Naturgemäss richtete sich das Hauptaugenmerk aller Beobachter zunächst auf das Verhalten der bis jetzt bekannten Bestandtheile der Nucleinsäuren, während der noch unbekannt Rest nur nebenher Beachtung fand, und die Alloxurkörper wurden demgemäss in mehr oder minder hohem Grade für die Bildung der Harnsäure theils direkt, theils indirekt verantwortlich gemacht. Nachdem nun aber unter den Spaltungsprodukten der Nucleinsäuren auch Substanzen aus der Pyrimidinreihe¹⁾ aufgefunden worden waren, musste man doch daran denken, ob nicht auch der animalische Organismus die Fähigkeit habe, aus diesen einfacheren Verbindungen Alloxurkörper aufzubauen und so durch Anlagerung eines Harnstoffrestes an den Pyrimidinkern Purinderivate zu liefern. Der Gedanke schien unsomehr erwägungswerth, als bekanntlich die erste wirklich rationelle Synthese der Harnsäure von Behrend und Roosen²⁾ experimentell über Derivate aus der Pyrimidinreihe hin ausgeführt ist und derselbe Weg

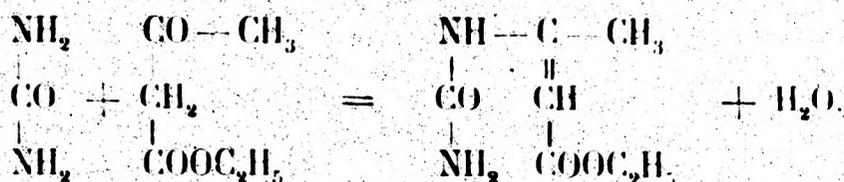
1) Diese Zeitschrift, Bd. 32, S. 244.

2) Liebig's Annalen, Bd. CCLI, S. 235.

sich nach den Versuchen von Traube¹⁾ auch zur synthetischen Darstellung anderer Alloxurkörper als gangbar erwiesen hat.

Die Synthese der Harnsäure nach Behrend und Roosen²⁾ verläuft, kurz zusammengefasst, in folgender Weise:

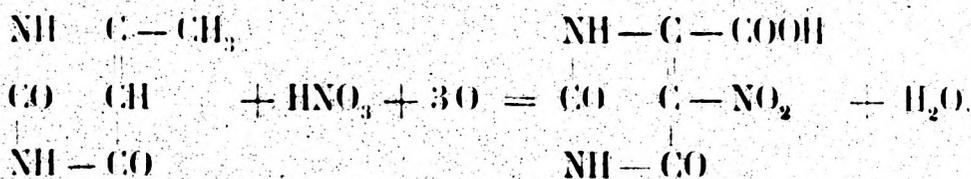
Harnstoff und Acetessigester condensiren sich zu β -Uramidocrotonsäureester.



Dieser Ester, mit KOH verseift, gibt das Kaliumsalz der entsprechenden Säure, die im freien Zustande aber gleich H_2O abspaltet und in ihr Anhydrid, Methyluracil, übergeht.



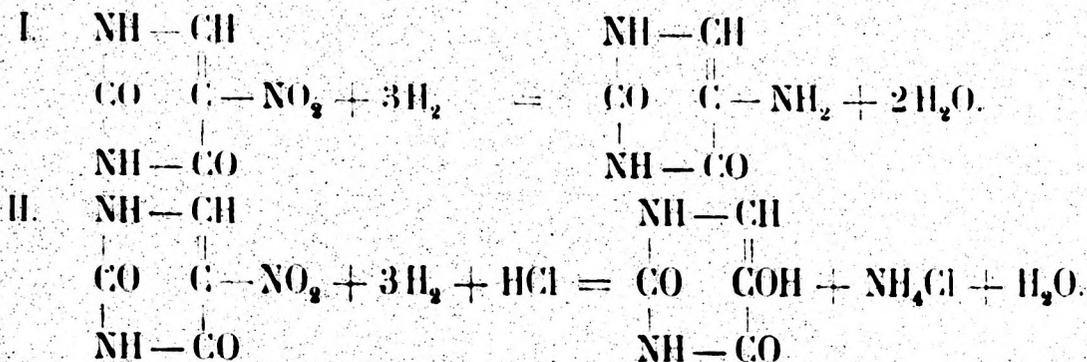
Das Methyluracil wird durch rauchende Salpetersäure in Nitrouracilcarbonsäure verwandelt:



Die Nitrouracilcarbonsäure spaltet beim Erhitzen ein Molekül CO_2 ab und geht in Nitrouracil über:



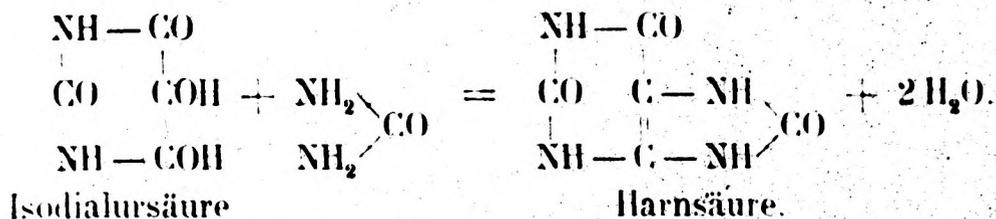
Das Nitrouracil liefert bei der Reduction mit Zinn und Salzsäure theils Amidouracil, theils Isobarbitursäure:



1) Ber. d. deutsch. chem. Ges., 1900, Bd. XXXIII, S. 1371.

2) loc. cit.

Durch Oxydation mit Brom erhält man aus der Isobarbitursäure die Isodialursäure, die das Verbindungsglied der Pyrimidin- mit der Purinreihe darstellt, denn, mit Harnstoff bei Gegenwart von concentrirter Schwefelsäure erwärmt, condensirt sie sich leicht zu Harnsäure:



Ich habe nun das Verhalten dieser sämtlichen Körper im Organismus geprüft: als Versuchsthier wählte ich einen Hund (weibl. Foxterrier von 6200 g Gewicht), dem die Substanzen in Dosen von täglich 1 g Morgens, in Hackfleisch gewickelt, per os verabreicht wurden. Der mit dem Katheter zweimal täglich entnommene Harn wurde dann eingeeengt und auf in Wasser schwerlösliche Körper, eventuell nach Extraction des Harnstoffs mit Alkohol, gefahndet. Bei negativem Ausfall wurde eine Fällung mit ammoniakalischer Silberlösung, resp. Silbernitrat und Baryt, mit der sämtliche oben aufgeführte Körper, sowie etwaiges Allantoin u. s. w., schwerlösliche Verbindungen geben, zu erhalten versucht, die dann in der Wärme mit H₂S zersetzt, heiss filtrirt und zur Krystallisation eingeeengt wurde.

Dabei wurde nun gefunden, dass das Methyluracil reichlich aus dem Harn wieder erhalten werden konnte. Es krystallisirte schon spontan bei ruhigem Stehen aus und lieferte nach einmaligem Umkrystallisiren den theoretisch verlangten Stickstoffwerth.

0.1676 g gaben 32.0 ccm. N bei t = 12° und p = 74.4 cm.

Berechnet für C₅H₆N₂O₂:

22.28 "

Gefunden:

22.35 "

Um mich zu überzeugen, ob nicht etwa sich ein Isomeres gebildet hatte, habe ich 1 g der Oxydation mit Kaliumpermanganat unterworfen und den für das Methyluracil als Spaltungsprodukt charakteristischen, bei 215° schmelzenden Acetylharnstoff erhalten.

Die verfütterte Nitrouracilcarbonsäure konnte ich

dagegen im Harn ebensowenig wie einen anderen schwerlöslichen Körper finden, es gelang mir weder, sie als schwerlösliches Kaliumsalz, noch als Silberverbindung zu erhalten, so dass dieser Körper also wohl eine vollkommene Spaltung im Organismus erfahren hat.

Nitrouracil liess sich wiederum leicht unverändert aus dem Harn zurückgewinnen: mit ammoniakalischer Silberlösung umgefällt und mit HCl wieder in Freiheit gesetzt, gab es bei der volumetrischen Stickstoffbestimmung den verlangten Werth.

0.1432 g lieferten 32,8 ccm. N bei $t = 10^{\circ}$ und $p = 74.2$ cm.

Berechnet für $C_4H_3N_3O_4$:

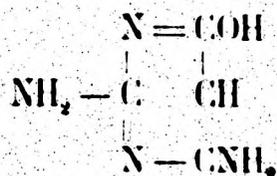
26,80 %

Gefunden:

26,88 %

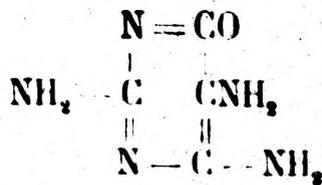
Nach der Verfütterung von Isobarbitursäure und Iso-dialursäure endlich tritt ebenfalls kein schwerlösliches Condensationsprodukt im Harn auf, da ich auch hier mit ammoniakalischem Silber nicht irgendwie nennenswerthe Niederschläge erhalten habe, ein Resultat, das das gleiche war, als ich dem Hunde Thymin und ferner das 2,6 Dioxypyrimidin aus Hefenucleinsäure verabreicht hatte. Es erschienen aber auch nicht die verfütterten Körper im Harn wieder. Eine Synthese war also bei keiner der Substanzen eingetreten; besonders auffallend ist, dass im Gegensatz zum Thymin (5 Methyl- 2,6 dioxypyrimidin) das nur in der Stellung der Methylgruppe von ihm verschiedene Methyluracil (4 Methyl- 2,6 dioxypyrimidin) den spaltenden Kräften des Organismus Widerstand leistet. Ebenso wird das Nitrouracil (5 Nitro- 2,6 dioxypyrimidin) vom Thierkörper nicht angegriffen, so dass also die Nitrogruppe in derselben Stellung wie die Methylgruppe den Pyrimidinring vor einer Spaltung mit Erfolg zu schützen vermag.

Um die Reihe der zur Beobachtung herangezogenen Pyrimidin-derivate noch etwas zu vergrössern, habe ich dann ferner das nach der von Traube¹⁾ angegebenen Methode dargestellte 2,4-Diamino 6-oxypyrimidin



¹⁾ loc. cit.

und das 2,4,5-Triamino 6-oxypyrimidin



auf ihr Verhalten im Thierkörper geprüft. Beide, in Form ihres Sulfats dem Hunde in gewohnter Weise zu je 1 g verabreicht, erwiesen sich, während alle anderen Körper keine Störungen hervorgerufen hatten, als toxisch: nach dem Genuss des Diaminooxypyrimidinsulfats trat Erbrechen auf, so dass ich von einer weiteren Verfütterung Abstand nahm, und das Triaminooxypyrimidin rief ebenfalls erhebliche Störungen im Allgemeinbefinden des Versuchstieres hervor. Der Hund hatte etwa eine Stunde nach Verabreichung der Substanz starken Brechreiz, ohne jedoch etwas von sich zu geben, er winselte und heulte, hatte keine Fresslust und lag fast den ganzen Tag in seinem Käfig interesselos auf der Seite, während er sonst recht munter war und gerne spielte, sobald man sich mit ihm beschäftigte. Der Harn enthielt etwas Eiweiss, hyaline Cylinder und unverändertes Triaminooxypyrimidin, das leicht in Form seines Sulfates wieder gewonnen und durch die charakteristische Dunkelviolettfärbung der freien Base an der Luft identificirt werden konnte, wenn man das Sulfat mit NH_3 übersättigte. Um mich über die Giftigkeit der Substanzen etwas näher zu orientiren, habe ich die Ratten subcutan eingespritzt und gefunden, dass bei ihnen das Diaminooxypyrimidinsulfat in einer Dosis von 0,2 g, das Triaminooxypyrimidinsulfat in einer Gabe von 0,1 g letal wirkt. Während nun aber die Section der mit Diaminooxypyrimidin vergifteten Ratten nichts Charakteristisches ergab, zeigten sich in den Nieren der mit Triaminooxypyrimidin getödteten Thiere zahlreiche Concremente, die unter dem Mikroskop in täuschender Weise die Bilder lieferten, wie sie Minkowski¹⁾ an den Nieren von mit Adenin vergifteten Hunden beschrieben hat. Die Natur der Ablagerungen konnte in unserem Falle leicht festgestellt werden. Durch Behandeln der Schnitte mit verdünntem Am-

moniak gelang es, an geeigneten Stellen und dort, wo die Concremente keine allzu starke Eigenfarbe besaßen, eine vorübergehende röthliche Färbung derselben zu erzielen: es hatte sich also in den Harnkanälchen ein schwerlösliches Salz der unveränderten Base niedergeschlagen. In den Glomerulis konnte ich ebensowenig wie Minkowski Concremente entdecken.

Die Anlagerung von Amidogruppen an den Pyrimidinkern hatte also genügt, um aus indifferenten Körpern für den thierischen Organismus giftige Substanzen zu liefern, ein Befund, der wohl geeignet ist, auch die giftigen Eigenschaften des Adenins, das ja 6-Aminopurin ist, zu erklären. Durch Prüfung anderer Amidoderivate der Pyrimidin- und Purinreihe wird man leicht die allgemeine Gültigkeit der Hypothese beweisen können.

Der Erwartung, eine Synthese zu einem Purinkörper einzugehen, hat also keiner der im Vorstehenden aufgeführten Körper entsprochen, trotzdem wird man nicht aus den Versuchen den Schluss ziehen dürfen, dass eine solche überhaupt im Thierkörper nun nicht stattfinden könnte. Erstens ist ja der Hund zum Studium der Harnsäurebildung nicht das günstigste Versuchsthier, und ich hatte ihn nur gewählt, weil seine Wartung und Fütterung eine leichte und das Auffangen des Harns ohne Schwierigkeit quantitativ möglich war: zweitens haben Fütterungsversuche, wie die obigen, in denen per os grosse Mengen von theils körperfremden Substanzen und theils solchen eingeführt werden, die sonst nur sehr allmählich im Laufe des Stoffwechsels der Zellen an ganz anderen Orten entstehen, nur einen sehr relativen Werth, wie schon Kossel¹⁾ hervorgehoben hat, und eine Uebertragung der erhaltenen Resultate auf die physiologischen und thatsächlichen Verhältnisse ist nur mit grossen Einschränkungen gestattet. Wie sich die Resultate beim Menschen gestalten werden, dem man auf Grund der Ergebnisse der Thierversuche wohl Methyluracil, Thymin u. s. w. mit Ausnahme der Amidoderivate wird geben dürfen, müssen weitere Versuche lehren.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 8, S. 409.