

Fütterungsversuche in der Pyrimidingruppe.

Von
H. Stendel.

Aus dem physiologischen Institut in Heidelberg.
Der Redaktion zugegangen am 23. Juni 1903.

Als nachgewiesen war, daß das Thymin 5 Methyl-2·6 dioxypyrimidin sei,¹⁾ hatte ich eine Reihe von Pyrimidinderivaten²⁾ auf ihre Fähigkeit geprüft, im Organismus Synthesen zu Purinderivaten einzugehen. Nachdem jetzt neben dem Thymin noch das Uracil (2·6Dioxypyrimidin)³⁾ und das Cytosin⁴⁾ (6 Amino-2Oxypyrimidin) als Bestandteile des Tierkörpers aufgefunden sind, denen sich wahrscheinlich noch das Histidin⁵⁾ anreicht, habe ich die Versuche wieder aufgenommen, denn zweifellos spielen die Pyrimidinderivate als Vorstufen bei der Synthese der Harnsäure, resp. der Alloxurkörper, eine große Rolle im Tierkörper, da sie ihrem chemischen Baue nach in der Mitte zwischen Harnstoff und Harnsäure stehen.



Die organische Chemie hat denn auch den Aufbau der Purinkörper mit Ausnahme der ersten, wenig übersichtlichen

¹⁾ H. Stendel, Diese Zeitschr., Bd. XXXII, S. 244, Bd. XXX, S. 539.

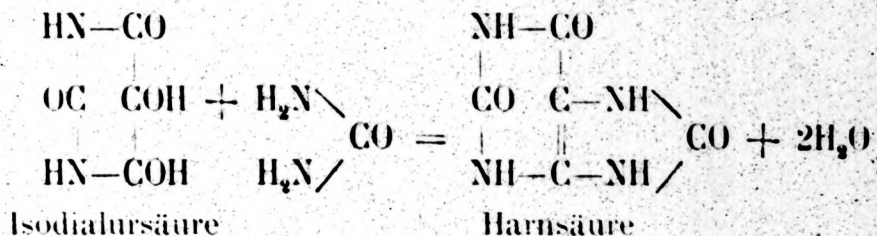
²⁾ Diese Zeitschr., Bd. XXXII, S. 285.

³⁾ A. Kossel u. H. Stendel, Diese Zeitschr., Bd. XXXVII, S. 245.

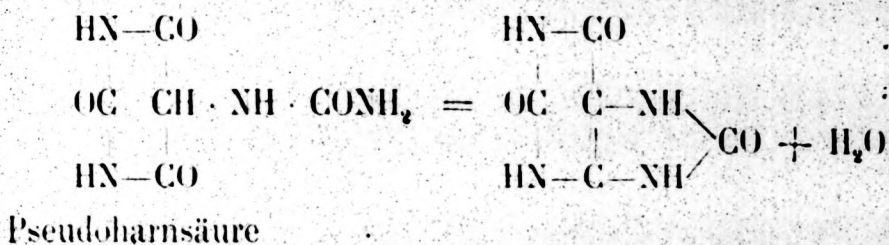
⁴⁾ A. Kossel u. H. Stendel, Diese Zeitschr., Bd. XXXVII, S. 177, 377, Bd. XXXVIII, S. 49.

⁵⁾ S. Fränkel, Wiener Sitzungsbericht, Bd. 112, S. 77.

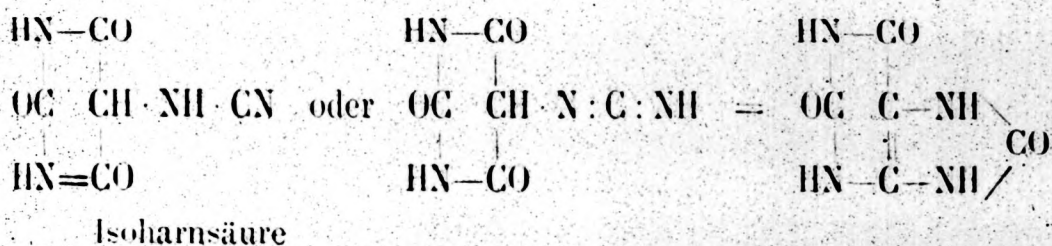
Harnsäuresynthese Horbaczewskis¹⁾ über Substanzen aus der Pyrimidinreihe hin ausgeführt: Behrend und Roosen²⁾ haben die Isodialursäure mit Harnstoff zu Harnsäure kondensiert;



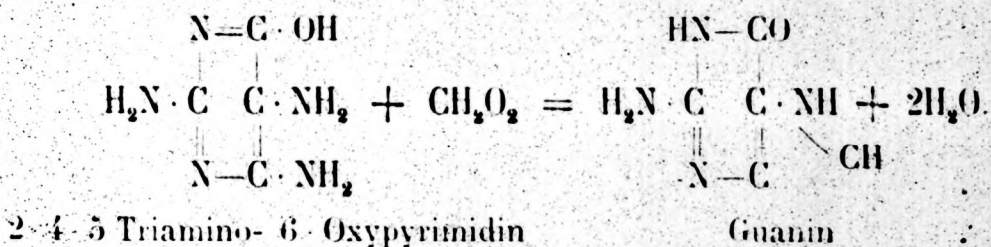
Die Pseudoharnsäure Baeyers³⁾ läßt sich durch schmelzende Oxalsäure nach E. Fischer⁴⁾ in Harnsäure überführen.



Desgleichen liefert die Isoharnsäure Mulders⁵⁾ durch Kochen mit HCl Harnsäure⁶⁾



und Traubes⁷⁾ Synthese des Guanins und Xanthins geht gleichfalls über Derivate des Pyrimidins.



¹⁾ Monatshefte für Chemie, Bd. 6 u. Bd. 8, S. 201 u. 584.

²⁾ Bericht d. deutsch. chem. Ges., Bd. 21, S. 999 u. Liebigs Annalen, Bd. 251, S. 235.

³⁾ A. Schlieper u. A. Baeyer, Liebigs Annalen, Bd. 127, S. 3.

⁴⁾ E. Fischer u. L. Ach, Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 28, S. 2473.

⁵⁾ Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. 6, S. 1235.

⁶⁾ E. Fischer u. H. Tüllner, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 35, S. 2563.

⁷⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 33, S. 1371.

Dagegen haben die physiologischen und klinischen Forscher den Gedanken einer Entstehung der Harnsäure resp. der Alloxurkörper aus Pyrimidinderivaten bisher wenig oder garnicht erwogen. Zwar hat Horbaczewskis Synthese eine Reihe von Untersuchungen angeregt, in denen das Glycocoll und besonders die Milchsäure eine wenig klare Rolle spielen, zu größeren Versuchsreihen über das Verhalten der Pyrimidine ist es aber nicht gekommen, wohl weil man diese Körper bisher nicht als Bestandteile des Tierkörpers, sondern nur als künstliche Laboratoriumsprodukte kannte, erhalten beim Abbau der Purinkörper durch Oxydation. Und doch scheinen gerade diese Körper besonders geeignet, die Bildung des synthetischen Teils der Harnsäure und der Alloxurkörper unserem Verständnis näher zu bringen. Daß wirklich im Tierkörper Purinsubstanzen synthetisch gebildet werden, beweisen die Untersuchungen Kossels¹⁾ und A. Tichomirows:²⁾ eine dauernde Neubildung muß man auch schon deswegen annehmen, weil fortwährend eine Ausfuhr von Purinkörpern, beim Menschen teils durch den Harn als Harnsäure und wenig Purinbasen, teils durch den Kot als Purinbasen, welche im Organismus entstanden sein müssen, stattfindet.³⁾ Soll nun nicht der Organismus in kurzer Zeit an Purinkörpern verarmen, so muß er seinen Verlust ersetzen und es genügt nicht für eine endgültige Lösung der Frage, anzunehmen, daß dazu die präformierten oder gebundenen Nucleinbasen der Nahrung dienen; diese scheinen nach den Untersuchungen neuerer Forscher größtenteils im Organismus verbrannt und nicht angesetzt zu werden. Außerdem wäre dann noch die Herkunft der Purinkörper im Fleisch und den Organen der Tiere, die uns zur Nahrung dienen, zu erklären.

Der experimentelle Beweis, daß wirklich im Säugerorganismus aus Pyrimidinkörpern Purinderivate entstehen, ist freilich nicht leicht, die Gründe dafür habe ich schon an

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. X, S. 248. Arch. f. Anat. u. Phys. Physiol. Abteilung, 1885, S. 346.

²⁾ Diese Zeitschr., Bd. IX, S. 518.

³⁾ M. Krüger u. A. Schittenhelm, Diese Zeitschr., Bd. XXXV, S. 153.

anderer Stelle erörtert,¹⁾ und so sind auch die folgenden Versuche nur als allererste Orientierungsexperimente anzusehen.

Als Versuchstier habe ich, schon wegen des Vergleichs mit meinen früheren Resultaten, wieder den Hund gewählt: es würde gerade bei diesem Tiere eine starke Purinkörperausscheidung viel schlagender eine Synthese beweisen wie bei einem Tiere, das an und für sich schon zu reichlicher Alloxurkörperbildung neigt. Ganz analog meinen ersten Versuchen erhielt also ein weiblicher Foxterrier von 6600 g Gewicht die Substanzen in Mengen von je 1 g morgens mit der Schlundsonde: als Futter bekam die Hündin Spratts Patenthundekuchen. Der Harn wurde zweimal täglich mit dem Katheter entnommen.

Zunächst wurden Pseudoharnsäure und Isoharnsäure verfüttert, die im Reagensglas sich ja äußerst leicht zu Harnsäure kondensieren lassen. Der danach erhaltene Harn enthielt aber außer Harnstoff nur ganz geringe Spuren von Körpern, die mit ammoniakalischer Silberlösung fielen.

Dann habe ich Hydrouracil

$$\begin{array}{c} \text{HN—CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{OC} \quad \text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{HN—CO} \end{array}$$

verfüttert, das ich mir nach den Angaben von Weidel und Roithner²⁾ dargestellt hatte, aber auch hier konnten keine schwerlöslichen Purinkörper, die mit ammoniakalischem Silber, resp. mit Silbernitrat und Barytwasser fielen, isoliert werden.

Diese Körper scheinen also bei der Verfütterung per os vom Hundeorganismus verbrannt zu werden; nun hatte ich aber bei meinen vorigen Versuchen gefunden, daß gewisse Pyrimidine, z. B. Methyluracil vom Hunde nicht gespalten werden, auf solche müßte man wohl bei der Fütterung besondere Rücksicht nehmen.

Um überhaupt von den oxydierenden Kräften des Organismus angreifbar zu sein, werden für die verfütterten Körper ganz bestimmte Molekularstrukturen nötig sein, ähnlich den

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. XXXII, S. 290.

²⁾ Monatshefte für Chemie, Bd. 17, S. 172.

Verhältnissen zwischen Fermenten und Zuckern, bei denen auch nur ganz bestimmte Zucker von bestimmten Fermenten vergoren werden. So kann man im Methyluracil das Sauerstoffatom im Harnstoffrest durch Schwefel ersetzen, ohne daß die Widerstandsfähigkeit der Substanz sich ändert.

Methylsulfouracil $\text{HN} - \text{C} - \text{CH}_3$



HN — CO nach den Angaben von

Behrend¹⁾ dargestellt und grammweise an meinen Hund verfüttert, erschien prompt im Harn wieder. Der auf dem Wasserbade etwas eingeeengte Harn gab eine reichliche Krystallisation eines Körpers, der seinem ganzen Verhalten nach unverändertes Methylsulfouracil war. Aus heißem Wasser mit Tierkohle umkrystallisiert, lieferte der Körper folgende Zahlen:

0,1318 g gaben 23,2 ccm N ($t = 23^\circ$, $p = 75,6$ cm)

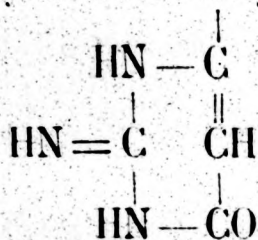
Berechnet für $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$:

19,75° N

Gefunden:

19,88° N

Ersetzt man aber den Harnstoffrest durch einen Guanidinrest im Methyluracil, so erhält man den verfütterten Körper nicht wieder: verfüttertes Imidomethyluracil CH_3



ebenfalls nach Behrends²⁾ Angaben dargestellt, verschwand, ohne daß ich im Harn einen charakteristischen Körper hätte finden können.

Zu einer Synthese sind also die Körper, an Hunde verfüttert, nicht geeignet und ich werde jetzt die Versuche am Menschen wiederholen und gleichzeitig in meine Untersuchungen das Cytosin hineinziehen.

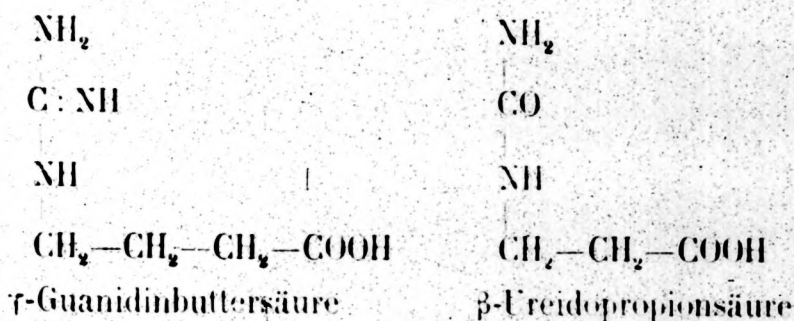
Zum Schluß kann man sich noch fragen, woher denn der Organismus überhaupt seine Pyrimidinkörper bezieht, ob zu

¹⁾ Liebigs Annalen, Bd. 236, S. 3.

²⁾ Jäger, Liebigs Annalen, Bd. 262, S. 365.

einer Synthese zu Purinkörpern die in den Nucleinsäuren enthaltenen Atomgruppen des Thymins, des Uracils, des Cytosins und das im Eiweißmolekül vorgebildete Histidin benutzt werden oder ob der Säugetierkörper auch fähig ist, die Pyrimidinkörper synthetisch zu bilden. Analog der chemischen Synthese würde man einmal an eine Kondensation aus Harnstoff oder aus Guanidin mit einer stickstofffreien Komponente denken müssen. Die Elemente des Harnstoffs sind ja überall im Tierkörper in genügender Menge als Spaltungsprodukte der Eiweißkörper vorhanden und auch das Guanidin, das leicht in Harnstoff übergeht, ist nach Kutschers¹⁾ Untersuchungen schon als solches im Eiweißmolekül vorgebildet und wird jedenfalls bei der physiologischen Oxydation in großen Mengen disponibel. Andererseits kann man vielleicht auch die Amidosäuren, also ebenfalls Spaltungsprodukte des Eiweißes, mit zu einer Synthese der Pyrimidine heranziehen: wenigstens kann man im Reagensglase durch Reaktionen, deren auch der Säugetierorganismus fähig ist, von der β -Amidopropionsäure zum Hydrouracil und Uracil kommen.

Nach Lengfeld und Stieglitz²⁾ gibt β -Amidopropionsäure mit Cyankalium β -Ureidopropionsäure, die analog der von Kutscher³⁾ als Abbauprodukt des Arginins entdeckten γ -Guanidinbuttersäure konstituiert ist. Daß der Organismus ebenfalls Harnstoffreste anzulagern befähigt ist, ist am Taurin, am Sarkosin und an mehreren aromatischen Amidosäuren bewiesen.

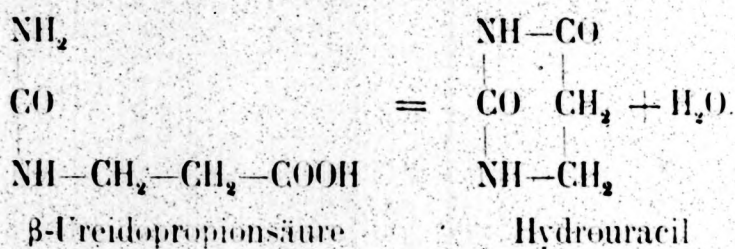


¹⁾ Sitzungsberichte der kgl. Preuß. Akademie der Wissenschaften, 1903, Bd. 28, S. 624.

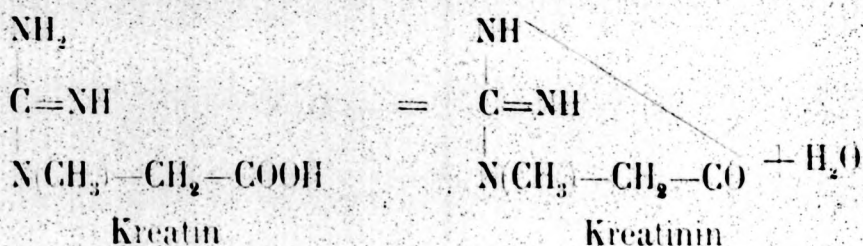
²⁾ American chemical Journal, Bd. 15, S. 504.

³⁾ Diese Zeitschr., Bd. XXXII, S. 413.

Die β -Ureidopropionsäure verwandelt sich nun leicht durch Wasserabspaltung in ihr Anhydrid, Hydrouracil:



ein Vorgang, der vollkommen der Bildung des Kreatinins aus Kreatin entspricht.



Chemisch ist also die Möglichkeit einer Entstehung von Pyrimidinen aus Amidosäuren längst gegeben, dagegen wird der strenge Beweis einer physiologischen Synthese wohl noch auf sich warten lassen: sowohl β -Amidopropionsäure, wie β -Ureidopropionsäure, nach Lengfeld und Stieglitz dargestellt, sind leicht oxydierbare Körper, die wenigstens im Hundekörper bei der Fütterung nach meinen Versuchen ohne charakteristische, leicht fassbare Endprodukte verschwinden.