

# Über das Verhalten einiger schwefelhaltiger Pyrimidinderivate im Tierkörper.

Von  
**R. Freise.**

(Aus dem physiologischen Institut der Universität in Berlin.)  
(Der Redaktion zugegangen am 15. November 1920.)

Die physiologischen Beziehungen der Purin- zu den Pyrimidinkörpern harren noch immer der Aufklärung. So groß auf der einen Seite die Zahl der Arbeiten ist, die sich mit dem Schicksal der Nukleinbasen und ihrer Beziehung zur Harnsäure beschäftigen, so spärlich sind andererseits die Versuche, das Schicksal der Pyrimidinkörper, die ihrem chemischen Bau nach in der Mitte zwischen den Purinkörpern und dem Harnstoff stehen, im chemischen Getriebe des Säugerorganismus zu verfolgen. Und doch scheint das Vorkommen der bisher aufgefundenen drei Pyrimidinderivate, des Thymins, Cytosins und des Uracils in der Nukleinsäure, einem wesentlichen Bestandteile des Zellkernes, darauf hinzuweisen, daß sie wichtige Zwischenstationen beim Aufbau oder Abbau der Purinkörper sind. Die direkte Verfütterung der drei genannten Körper hat bisher freilich keine Aufschlüsse gegeben, das ist aber keineswegs beweisend, denn schon wegen der Kostbarkeit des Materials mußten die Versuche immer in bescheidenen Grenzen bleiben; aber auch andere, ähnlich gebaute Pyrimidinderivate haben sich bisher in physiologischen Versuchen spröde erwiesen; vielleicht darum, weil dabei Körper entstehen, zu deren sicherer Auffindung unsere bisherigen Methoden noch nicht ausreichen.

Es lag deshalb nahe, solche Derivate der Pyrimidingruppe in den Kreis der Untersuchung zu ziehen, die sich leicht

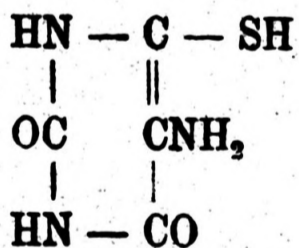
charakterisieren lassen, und als solche habe ich schwefelhaltige Abkömmlinge des Pyrimidins benutzt. Stellen sie auch körperfremdes Material dar, so bietet doch der leicht wieder greifbare Schwefelgehalt dieser Körper besondere Vorteile, das Verhalten der Substanzen im Organismus zu verfolgen. Bisher ist nur ein einziges schwefelhaltiges Derivat des Pyrimidins, das Methylsulfouracil von Steudel<sup>1)</sup>, in einem Versuche an einem Hunde verfüttert worden. Es stellte sich dabei heraus, daß das Methylsulfouracil bei Verfütterung per os größtenteils unverändert den Hundeorganismus passiert.

In meinen Versuchen habe ich nun das Verhalten zweier anderer Pyrimidinkörper, des Thiouramil und der  $\gamma$ -Thiopseudo-harnsäure, bei der Verfütterung per os an einem Hunde untersucht; und zwar wurde zunächst festgestellt, inwieweit die schwefelhaltige Gruppe von dem Körper angegriffen wurde.

#### Verfütterungsversuch mit Thiouramil.

Zur Darstellung des Thiouramils diene die von Fischer und Ach angegebene Methode<sup>2)</sup>.

Das Thiouramil ist eine einbasische starke Säure, nach Fischer und Ach hat sie die folgende Konstitution:



Sie ist in Wasser schwer löslich, wird aber von Alkalien und kohlensaurer Alkalien unter Salzbildung leicht aufgenommen. Außer der Murexidprobe gibt sie noch einige charakteristische Reaktionen: ihre kochende neutrale oder salzsaure Lösung färbt einen Fichtenspan orange bis orangerot. Mit Quecksilberchloridlösung gibt die wäßrige Lösung einen weißen Niederschlag. Mit Silbernitrat erhält man einen weißen gallertigen Niederschlag, der sich beim Erwärmen oder bei Zusatz von Ammoniak schwärzt.

Von dieser Substanz wurden einem 9 kg schweren Hunde,

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 39, S. 136.

<sup>2)</sup> Liebigs Annalen der Chemie Bd. 188, S. 159.

der nach längerer gleichbleibender Fütterung eine gleichmäßige Stickstoffausscheidung aufwies, nach einer 4 tägigen Vorperiode 4 Tage hindurch je 1 Gramm per os zugeführt. Die gesammelten Harnmengen der Vor- und Verfütterungsperiode wurden zu je 2000 ccm aufgefüllt.

Dann wurden in den beiden Harnmengen Schwefelbestimmungen vorgenommen. Und zwar wurde bestimmt: der Gesamtschwefel, die Gesamtschwefelsäure und die freie Schwefelsäure. Aus dem Vergleich der sich bei den Analysen des normalen Harnes und des Verfütterungsharnes ergebenden Zahlen gewinnt man ein Bild, in welcher Form der mit der Substanz zugeführte und durch die Nieren ausgeschiedene Schwefel vorhanden ist, dies läßt aber wiederum einen Rückschluß — wenigstens in einer Richtung — auf das Verhalten der verfütterten Substanz im Körper zu.

Ausgeführt wurden die Bestimmungen des Gesamtschwefels, indem der Harn im Soda-Salpetergemisch oxydiert wurde und die Sulfate in salzsaurer Lösung mit Bariumchlorid gefällt wurden. Die Bestimmung der Gesamtschwefelsäuren und der freien Schwefelsäure geschah nach Baumann-Salkowski.

Die Analysen wurden mit je 50 ccm Harn vorgenommen. In folgendem gebe ich die Ergebnisse; der Schwefelgehalt ist immer in Bariumsulfat ausgedrückt.

In 50 ccm Harn der Vorperiode wurden gefunden:

		Umgerechnet auf die Gesamtharnmenge der vier-tägigen Vorperiode
als Gesamtschwefel . .	0,2022 g BaSO <sub>4</sub>	8,088 g BaSO <sub>4</sub>
„ Gesamtschwefelsäure	0,1442 „ „	5,768 „ „
„ freie Schwefelsäure .	0,1376 „ „	5,504 „ „
mithin Neutralschwefel .	0,0580 „ „	2,320 „ „

In der gleichen Menge des Harns der Verfütterungsperiode wurden gefunden:

		Umgerechnet auf die Gesamtharnmenge der vier-tägigen Verfütterungsperiode
als Gesamtschwefel . .	0,2800 g BaSO <sub>4</sub>	11,200 g BaSO <sub>4</sub>
„ Gesamtschwefelsäure	0,1816 „ „	7,268 „ „
„ freie Schwefelsäure .	0,1738 „ „	6,952 „ „
mithin Neutralschwefel .	0,0984 „ „	3,936 „ „

Es wurden also in den Verfütterungstagen — in  $\text{BaSO}_4$  ausgedrückt — 3,1120 g mehr als in der gleichlangen Vorperiode ausgeschieden. Die verfütterte Menge Thiouramil enthielt 0,8056 g Schwefel, ebenfalls in  $\text{BaSO}_4$  ausgedrückt, 5,8598 g  $\text{BaSO}_4$ . Es würden also 53,1 % des mit dem Thiouramil zugeführten Schwefels in den Versuchstagen durch den Harn ausgeschieden sein. Ferner ergibt sich aus den Analysenzahlen, daß 51,9 % des aus dem Thiouramil stammenden Schwefels in Form von Neutralschwefel, der Rest in Form von Schwefelsäuren den Körper verlassen hat.

Zusammengefaßt: Es wurden von dem im Thiouramil zugeführten Schwefel im Harne wiedergefunden 53,1 %; davon als Neutralschwefel 51,9 %, als Schwefelsäure 48,1 %.

Ferner wurden einige Reaktionen mit dem Thiouramilharn vorgenommen und mit denen des Normalharns in Vergleich gestellt. Im Gegensatz zum Normalharn zeigt der Thiouramilharn die für das Thiouramil charakteristische Fichtenspanreaktion. Die Fällungsreaktionen des Thiouramils dagegen fallen in dem Harne nicht deutlich positiv aus. Die Trockenrückstände gaben stark die Murexidprobe, die beim Normalharn negativ ausfiel.

In einem zweiten Versuch, der sonst unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wurde wie der erste, wurden nach 8 tägiger Vorperiode 32 g Thiouramil in 8 Tagen zu gleichen Teilen verfüttert. Die beiden auf den letzten Verfütterungstag folgenden Tage wurden mit in den Versuch einbezogen, da die geringe Schwefelausscheidung bei dem ersten Versuche während der Verfütterungsperiode eine verzögerte Resorption vermuten ließ. Im folgenden werden diese beiden Tage als Nachperiode bezeichnet werden. Von dem Harne wurden die gleichen Analysen gemacht wie von denen der Vor- und Nachperiode.

Außer den Schwefelbestimmungen wurden diesmal auch Stickstoffanalysen gemacht, die zur Aufklärung über die Resorptionsverhältnisse dienen sollten. Die N-Bestimmungen wurden nach der Kjeldahlschen Methode ausgeführt.

Es ergaben sich folgende Resultate:

in der 3260 ccm betragenden Harnmenge der Vorperiode wurden gefunden . . . . .	22,82 g N
in dem 3460 ccm betragenden Harn der Verfütterungsperiode . . . . .	29,053 g N
in dem Harn der Nachperiode (850 ccm Harnmenge) mithin wurden in der Verfütterungsperiode einschließlich der Nachperiode der Vorperiode gegenüber mehr ausgeschieden . . . . .	6,317 g N
mit dem verfütterten Thiouramil wurden zugeführt .	8,4512 g N

Also wurden nach der N-Bestimmung 81 % des Thiouramils resorbiert und ausgeschieden.

Die Schwefelbestimmungen wurden in analoger Weise durchgeführt wie im vorigen Versuch. Umgerechnet auf die Gesamtharnmengen der einzelnen Perioden ergeben sich folgende Zahlen:

Es wurden für die Vorperiode gefunden:

Gesamtschwefel . . . . .	16,7238 g BaSO <sub>4</sub>
Gesamtschwefelsäure . . . . .	14,7238 „ „

Für die Verfütterungsperiode wurden gefunden:

Gesamtschwefel . . . . .	34,8076 g BaSO <sub>4</sub>
Gesamtschwefelsäure . . . . .	22,0402 „ „

Für die Nachperiode:

Gesamtschwefel . . . . .	0,1323 g BaSO <sub>4</sub>
Gesamtschwefelsäure . . . . .	0,0911 „ „

Die verfütterte Menge des Thiouramils enthielt in diesem Versuche 6,4448 g Schwefel — in BaSO<sub>4</sub> ausgedrückt 46,8784 g BaSO<sub>4</sub>. Durch den Harn ausgeschieden wurden in der 8tägigen Versuchsperiode an Gesamtschwefel 34,8076 g, in der gleichlangen Vorperiode 16,7238 g BaSO<sub>4</sub>, ferner in der 2tägigen Nachperiode 5,62275 g BaSO<sub>4</sub> — der normalen S-Ausscheidung würden 4,1809 g BaSO<sub>4</sub> entsprechen. Es entstammen also 19,5256 g des gefundenen BaSO<sub>4</sub> dem Thiouramil, d. h. 41,65 % des in der Substanz zugeführten Schwefels haben den Körper durch die Nieren verlassen, dies ist etwas geringer als im vorigen Versuche. Auch ist der Abbau des Thiouramils bei der größeren Zufuhr anscheinend geringer, denn es ergeben die Analysenzahlen, daß 59,59 % des im Thiouramil ausge-

schiedenen Schwefels, der im Harn wieder erschienen ist, als Neutralschwefel gefunden wurde.

Zusammengefaßt: Es wurden von der im Thiouramil zugeführten Menge an Stickstoff und Schwefel im Harn wieder gefunden:

an Stickstoff . . . . .	81%
„ Schwefel . . . . .	41,65%
davon als Neutralschwefel . . . . .	59,59%
„ „ Schwefelsäure . . . . .	40,41%

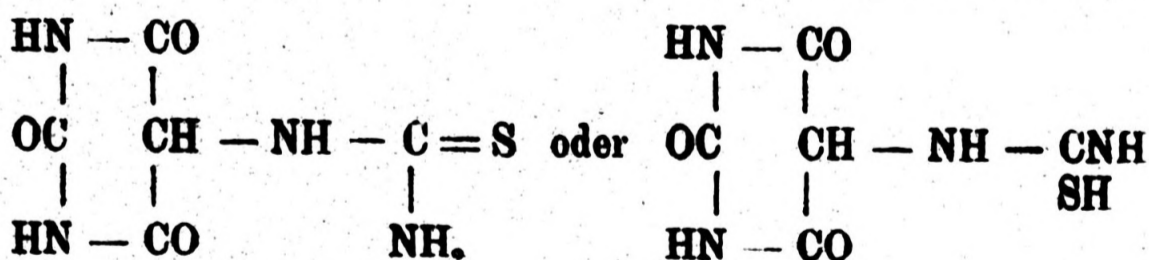
Der Thiouramilharn gibt die gleichen Reaktionen wie im vorigen Versuche. Aus dem eingeeengten Harn fällt bei starkem Ansäuern mit Salzsäure ein amorpher Niederschlag, der starke Murexidprobe gibt und schwefelhaltig ist.

#### Verfütterungsversuch mit $\gamma$ -Thiopseudoharnsäure.

Als zweiter schwefelhaltiger Pyrimidinkörper wurde das Ammoniumsalz der  $\gamma$ -Thiopseudoharnsäure gewählt. Dasselbe wurde dargestellt nach der von Fischer und Tüllner gegebenen Vorschrift<sup>1</sup>. Zur Prüfung auf Reinheit wurde eine Schwefelbestimmung vorgenommen:

0,1843 g Substanz gaben 0,1921 g BaSO<sub>4</sub> = 14,31% Schwefel.  
Berechnet für C<sub>5</sub> H<sub>5</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S: 14,61%.

Die  $\gamma$ -Thiopseudoharnsäure ist eine einbasische Säure, nach Fischer und Tüllner kommt ihr folgende Konstitution zu:



Ihr Ammoniumsalz ist in Wasser ziemlich schwer löslich. Die Thiopseudoharnsäure sowie ihre Salze geben die Murexidprobe.

Als Versuchstier diente derselbe Hund wie im vorigen Versuch. Nach 4 tägiger Vorperiode wurden ihm 3 Tage hindurch je 5 Gramm thiopseudoharnsaures Ammonium per os

<sup>1</sup>) Emil Fischer und Hermann Tüllner, Verwandlung der Isoharnsäure in Harnsäure und Thioxanthin. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft Bd. 35, S. 2563.

zugeführt; zur Verfütterungsperiode wurde der auf den letzten Verfütterungstag folgende Tag hinzugerechnet. Die gesammelten Harnmengen wurden je auf 2000 ccm aufgefüllt und in ihnen analog den vorhergehenden Versuchen Stickstoff- und Schwefelanalysen vorgenommen.

Die Resultate waren folgende:

### N-Bestimmungen:

In der Vorperiode	wurden ausgeschieden	11,0020 g N
„ „ Versuchsperiode	„ „	15,7940 g N
d. h. ein Mehr von 4,0774 g	nach Abzug des NH <sub>4</sub> -Stickstoffs	3,536 g.

Durch die Substanz wurden zugeführt 4,79 g Stickstoff, davon waren Stickstoff der Thiopseudoharnsäure 4,1546 g, es wurden also 85,1% des mit der Thiopseudoharnsäure zugeführten Stickstoffs im Harn wiedergefunden.

### Schwefelbestimmungen:

Im Harn der Vorperiode: an Gesamtschwefel . . . . .	8,46 g BaSO <sub>4</sub>
„ Schwefelsäuren . . . . .	6,54 g BaSO <sub>4</sub>
Mithin Neutralschwefel	1,92 g BaSO <sub>4</sub>
Im Harn der Versuchsperiode: an Gesamtschwefel . . . . .	13,96 g BaSO <sub>4</sub>
„ Schwefelsäuren . . . . .	11,27 g BaSO <sub>4</sub>
Mithin Neutralschwefel	2,69 g BaSO <sub>4</sub>

Die mit der Substanz zugeführte Menge Schwefel betrug, in BaSO<sub>4</sub> ausgedrückt, 15,957 g BaSO<sub>4</sub>. Ausgeschieden durch den Harn wurden während der Versuchsperiode 13,96 g, während der gleichlangen Vorperiode 8,46 g BaSO<sub>4</sub>, so daß 5,5 g aus der verfütterten Menge Substanz stammen. Es wurden also nur 36,1% des mit der Thiopseudoharnsäure zugeführten Schwefels durch den Harn ausgeschieden. Diese relativ schlechte Resorption dürfte auf die schlechte Löslichkeit des thiopseudoharnsauren Ammoniums zurückzuführen sein. Ferner ergeben die Analysenzahlen, daß 86% des mehr ausgeschiedenen Schwefels in Form von Schwefelsäuren ausgeschieden wurden.

Zusammengefaßt ergaben sich bei dem letzten Versuche also folgende Zahlen.

Von den in der Substanz zugeführten Menge an Stickstoff und Schwefel wurden im Harn wiedergefunden:

an Stickstoff . . . . .	85,1%
„ Schwefel . . . . .	36,1%
davon als Neutralschwefel . . . . .	14%
„ „ Schwefelsäure . . . . .	86%

Beim Einengen des Harnes fand sich eine geringe Menge in Wasser unlöslichen Rückstandes, der deutlich die Murexidprobe gab, ebenso fiel die Prüfung auf Schwefel positiv aus.

Versucht man sich aus den gewonnenen Zahlen ein Bild von dem Verhalten der beiden schwefelhaltigen Pyrimidinderivate im Hundeorganismus zu machen, so scheint nur ein Teil der Substanz den Körper unverändert zu passieren, nämlich bei dem Thiouramil etwa 51%, bei der Thiopseudoharnsäure 14%, bei dem anderen Teil wird die SH-Gruppe abgespalten, etwa in analoger Weise wie die Thioglykolsäure  $\text{CH}_2 \text{SH COOH}$  nach W. Smith<sup>1)</sup> die SH-Gruppe verliert. Der Schwefel wird zu Schwefelsäure oxydiert und erscheint in dieser Form im Harn, soweit er nicht entweder als Schwefelwasserstoffverbindung oder als schwerlösliches Sulfat, z. B. Calciumsulfat, im Darm zurückgehalten und von dort ausgeschieden wird. Dieser Teil ist in den vorliegenden Versuchen nicht bestimmt worden, weil er mit der heutigen Fragestellung nicht in direktem Zusammenhange stand. Es bleibt nun weiter zu untersuchen, was aus dem stickstoffhaltigen Teil der verfütterten Körper geworden ist; denn der Stickstoff ist bis zu 85% resorbiert worden. Sollte sich hierbei ergeben, daß er in Form von Harnstoff im Harne vorhanden ist, so würden auch die schwefelhaltigen Pyrimidinderivate kaum geeignet sein, die Beziehungen dieser merkwürdigen Körperklasse zur Harnsäure aufzuklären.

Dem Kuratorium der Gräfin-Bose-Stiftung bin ich für die Gewährung der Unterstützung zu besonderem Dank verpflichtet, durch die mir die glatte Durchführung der Arbeit möglich war.

<sup>1)</sup> Pflügers Archiv Bd. 55, S. 542; Bd. 57, S. 463. Diese Zeitschrift Bd. 17, S. 463.