

Carbonyldiharnstoff als Oxydationsprodukt der Harnsäure.

Von

Alfred Schittenhelm und Karl Wiener.

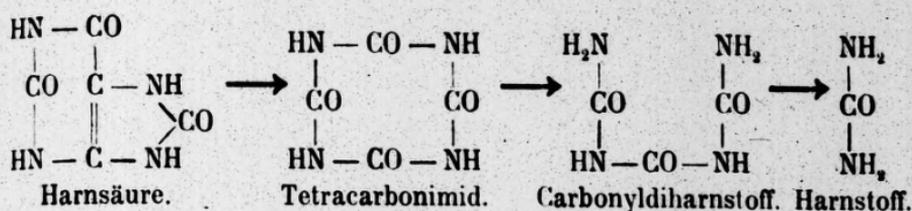
(Aus dem Laboratorium der Erlanger medizinischen Klinik.)

(Der Redaktion zugegangen am 31. Juli 1909.)

Von Scholtz¹⁾ ist die Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd auf Harnsäure in alkalischer Lösung studiert worden. Er fand dabei als ein neues Oxydationsprodukt das Tetracarbonimid und zwar konnte er aus 20 g Harnsäure ca. 2—3 g dieser Substanz gewinnen. Die Harnsäure verschwand unter dem Einfluß des Wasserstoffsperoxyds offenbar vollkommen. Scholtz hat sich jedoch nicht weiter mit der Frage beschäftigt, was aus dem Rest der Harnsäure wird. Es schien uns nun auch im Hinblick auf die noch schwebende physiologische Frage der Harnsäurezerstörung im tierischen und speziell menschlichen Organismus von Interesse zu sein, den weiteren Verlauf der Reaktion festzustellen.

Wir wiederholten daher zunächst den Versuch genau nach der Scholtzschen Anordnung und konnten feststellen, daß man in der Tat dabei die angegebenen Mengen von Tetracarbonimid erhält. Indem wir aber die Versuchsanordnung etwas variierten, erhielten wir einen anderen Körper, welcher von hohem Interesse ist, weil er die nächste Stufe zum Harnstoff darstellt, welchen wir daneben gleichfalls zu isolieren vermochten. Dieser neue Zwischenkörper ist der Carbonyldiharnstoff und der Abbau der Harnsäure unter dem Einfluß von Wasserstoffsperoxyd verläuft demnach auf folgendem Wege:

¹⁾ M. Scholtz, Über ein neues Oxydationsprodukt der Harnsäure, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., 1901, Jahrg. 34, Bd. III, S. 4130.



Es schaltet sich dabei wahrscheinlich zwischen Harnsäure und Tetracarbonsimid ein bis jetzt noch unbekanntes Zwischenglied ein.

Was den Carbonyldiharnstoff anbelangt, so ist er durch die Synthesen von E. Schmidt und später von H. Schiff bekannt. Man erhält ihn durch Erhitzen von Harnstoff mit Phosgen auf 100° oder von Oxamid mit Phosgen auf 175°.

Wir erhielten den Carbonyldiharnstoff, indem wir genau nach den Angaben von Scholtz verfahren, dabei aber das Erwärmen auf dem Wasserbad auf 1/2—1 Stunde ausdehnten. Läßt man nun die Reaktionsflüssigkeit mehrere Tage bei Zimmertemperatur stehen, so fällt der Carbonyldiharnstoff als schöner krystallinischer Körper spontan in reichlicher Menge aus.

Neben den erwähnten Produkten erhielten wir noch Oxalsäure. Besonders interessant war der weitere Befund, daß man in der vom Carbonyldiharnstoff abfiltrierten Flüssigkeit durch Schütteln mit β -Naphthalinsulfochlorid und Ansäuern mit Salzsäure ein schön krystallinisches β -Naphthalinsulfoderivat bekommt.

Hirschstein¹⁾ hat vor kurzem mitgeteilt, daß man, wenn Harnsäure in alkalischer Lösung längere Zeit stehen bleibt, zuweilen durch Behandeln der Lösung mit β -Naphthalinsulfochlorid ein Derivat der β -Naphthalinsulfosäure erhält, welches er für Glykokoll ansprechen zu dürfen glaubte. Die erhaltenen Mengen waren äußerst gering, so daß er nur einen höchst mangelhaften Identifizierungsversuch anstellen konnte, dessen Beweiskraft auch infolge der fraglichen Reinheit seines Produktes viel zu wünschen übrig läßt. Er meinte damals, der Umstand, daß er immer nur so geringe Glykokollmengen und

¹⁾ L. Hirschstein, Weitere Ergebnisse über die Entstehung von Glykokoll aus Harnsäure, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., 1908, Bd. LIX, S. 401.

manchesmal überhaupt keines erhalte, rühre daher, daß das Glykokoll durch Alkali wieder zerstört werde, und belegte diese Ansicht durch entsprechende Experimente. Inzwischen haben aber Abderhalden und Guggenheim¹⁾ bewiesen, daß seine Resultate nicht der Wirklichkeit entsprechen und Glykokoll von Alkali absolut unangreifbar ist.

Es bleibt also wohl von den Hirschsteinschen Feststellungen nur übrig, daß aus der Harnsäure zuweilen unter dem Einfluß von Alkali vielleicht ein Körper entsteht, der mit β -Naphthalinsulfochlorid reagiert. Es ist daher von großem Interesse, daß auch wir bei der Zerlegung der Harnsäure mit Wasserstoffsperoxyd in alkalischer Lösung auf eine Substanz mit derselben Eigenschaft gestoßen sind, die wir in größeren Mengen erhalten konnten. Wir können bestimmt sagen, daß der Körper sicher kein Glykokoll ist und daß ihm auch kein Glykokoll beigemischt ist. Über seine Identifizierung werden wir später berichten.

Experimenteller Teil.

Zur Gewinnung von Tetracarbonimid wurde nach Scholtz folgendermaßen verfahren: 20 g Harnsäure wurden mit 20 g Kaliumhydrat in 1200 ccm Wasser heiß gelöst und heiß mit 500 ccm 3%iger Wasserstoffsperoxydlösung versetzt. Die Lösung wurde so lange auf dem kochenden Wasserbade gehalten, bis keine Harnsäure mit der Natriumbisulfit-Kupfersulfatmethode mehr nachzuweisen war. Dann wurde die Lösung sofort in kaltem Wasser abgekühlt und mit Chlorbaryum im Überschuß versetzt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, ausgewaschen, in Wasser suspendiert und mit Schwefelsäure zersetzt. Nun wurde vom Baryumsulfat abfiltriert und im Filtrat das Tetracarbonimid durch Silbernitrat ausgeschieden. Das abfiltrierte und gut mit Wasser gewaschene Silbersalz wurde in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem eingengten Filtrat schied sich das Tetracarbonimid analysenrein aus:

¹⁾ E. Abderhalden und M. Guggenheim, Beitrag zum Nachweis des Glykokolls, Diese Zeitschrift, 1909, Bd. LIX, S. 29.

0,2 g Substanz verbrauchen nach Kjeldahl 46,2 ccm $\frac{1}{10}$ -Normal-Schwefelsäure.

0,1659 g Substanz gaben 0,1697 g CO_2 und 0,0385 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_4$: 27,90% C; 2,32% H; 32,56% N.

Gefunden: 27,89% C; 2,58% H; 32,34% N.

Das Präparat zeigte folgende Eigenschaften:

Es hatte keinen Schmelzpunkt.

Es löst sich relativ leicht in Wasser, nicht in Alkohol und Äther.

Bei Zusatz von Silbernitrat zur wässerigen Lösung fällt ein Silbersalz aus, welches mit Wasser und Ammoniak auch in der Hitze schwer löslich ist.

Mit Mercuriacetat fällt ein voluminöser, weißer Niederschlag, der in Essigsäure leicht löslich ist. Ebenso fällt es mit Mercurinitrat.

Mit Bleiacetat entsteht eine weiße, voluminöse Fällung.

Mit Chlorbaryum und Barytwasser versetzt, fällt es nicht; erst auf Zusatz von Alkali gibt es eine voluminöse Fällung.

Mit Phosphorwolframsäure wird Tetracarbonimid nicht gefällt.

Um zum Carbonyldiharnstoff zu gelangen, muß die Oxydation bei erhöhter Temperatur längere Zeit fortgesetzt werden. Wir gingen dabei folgendermaßen vor: 20 g Harnsäure wurden mit 20 g Kaliumhydrat in 1200 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und zu der warmen Lösung 500 ccm 3% iger Wasserstoffsuperoxydlösung gegeben. Das Gemisch wurde auf dem Wasserbade $\frac{1}{2}$ —1 Stunde belassen. Bleibt die Lösung bei Zimmertemperatur stehen, so fällt der Carbonyldiharnstoff krystallinisch aus in einer Menge von ca. 1,5 g. Das Präparat wurde aus viel heißem Wasser umkrystallisiert.

0,2 g Substanz verbrauchen nach Kjeldahl 54,6 ccm $\frac{1}{10}$ - H_2SO_4 .

0,1545 g Substanz gaben 0,1396 g CO_2 und 0,0573 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$: 38,35% N; 24,66% C; 4,11% H.

Gefunden: 38,22% N; 24,70% C; 4,16% H.

Das Präparat hatte folgende Eigenschaften:

Der Schmelzpunkt liegt scharf bei 233—234°, was in guter Übereinstimmung mit den früheren Angaben über das synthetisch gewonnene Produkt steht.

Es ist sehr schwer löslich in Wasser, etwas leichter löslich in heißem Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther. Es löst sich in Natronlauge und entwickelt bei längerem Kochen mit diesem Reagens Ammoniak. In Mineralsäuren in der Hitze gelöst, fällt es in der Kälte nicht mehr aus (Zersetzung?).

Die Fällungsbedingungen des Baryumsalzes sind die nämlichen wie beim Tetracarbonimid.

Mit Mercurinitrat und -acetat entstehen weiße voluminöse Fällungen.

Mit Silbernitrat entsteht ein in heißem Wasser leicht löslicher Niederschlag, der daraus in prächtigen Nadeln auskrystallisiert.

Man kann den Carbonyldiharnstoff auch als Baryumsalz erhalten, wie der folgende Versuch zeigt: Er wird analog dem oben beschriebenen Versuche angesetzt und sofort nach dem Absetzen vom Wasserbad mit Chlorbaryum versetzt. Die Mischung blieb zwei Tage stehen. Der abfiltrierte Niederschlag wurde in Wasser suspendiert, mit Schwefelsäure zersetzt, heiß filtriert und auf 100 ccm eingengt. Dabei fielen 1,3 g Carbonyldiharnstoff aus, der, aus heißem Wasser umkrystallisiert, in vorgeschriebener Weise scharf bei 233° schmolz.

Das nochmals mit Chlorbaryum versetzte Filtrat schied bei mehrtägigem Stehen einen reichlichen Niederschlag ab, welcher abfiltriert und analog zersetzt wurde. Die ca. 3 g schwere erhaltene Substanz erwies sich als ein Gemisch von Carbonyldiharnstoff und Tetracarbonimid. Die Trennung erfolgte über die Silbersalze; dieselben wurden mit heißem Wasser behandelt, wobei das unlösliche Silbersalz des Tetracarbonimids zurückblieb, während dasjenige des Carbonyldiharnstoffs in Lösung ging.

Das Filtrat der Barytfällung wurde essigsauer eingedampft, der Rückstand zuerst mit kaltem, dann mit heißem Alkohol extrahiert. Der alkoholische Auszug wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und von einem kleinen ungelösten Rest abfiltriert. Als die Lösung zum Nachweis von Oxalsäure noch warm mit Ammoniak versetzt wurde, fiel sofort ein in rhombischen Tafeln krystallisierender Niederschlag aus. Die Menge betrug 1,6 g. Die Identifizierung dieses stickstoffhaltigen Körpers steht noch aus.

Im Filtrat konnte keine Oxalsäure nachgewiesen werden. Es wurde zum Harnstoffnachweis essigsauer eingedampft. Der Rückstand mit Alkohol ausgezogen und wieder zur Trockne verdampft, nochmals mit Alkohol aufgenommen, mit Tierkohle behandelt und nun im Vakuumexsikkator getrocknet. Die so erhaltene Substanz zeigte alle Charakteristika des Harnstoffs; es gab eine starke Biuretprobe, zeigte mit Salpetersäure versetzt die typische Krystallform des salpetersauren Harnstoffs, war sehr leicht wasserlöslich und gab in dieser Lösung eine voluminöse weiße Fällung mit Quecksilbernitrat.

Es sei noch erwähnt, daß in einem andern Versuch der Nachweis von Oxalsäure in Form seines charakteristischen Calciumsalzes in reichlicher Menge gelang.

Was das bereits erwähnte, mit β -Naphthalinsulfochlorid reagierende Produkt anbelangt, so erhält man dasselbe ohne weiteres, indem man den Versuch wie zur Carbonyldiharnstoffgewinnung ansetzt. Von letzterem wird abfiltriert und das neutralisierte Filtrat, unter Zusatz von Alkali, mit β -Naphthalinsulfochlorid in ätherischer Lösung mehrere Stunden geschüttelt. Darnach wird abgetrennt, filtriert und mit Salzsäure angesäuert. Die Lösung trübt sich sofort und nach einiger Zeit scheidet sich in reichlicher Menge ein schön in Nadeln krystallisierendes Produkt ab. Die Menge desselben wechselt zwischen 0,5 und 1,0 g. Zur Reinigung wird das Produkt in wenig Alkohol gelöst, die Lösung filtriert und mit Wasser versetzt, wobei sich die Substanz zunächst ölig abscheidet, aber dann schnell krystallinisch wird.

Das Präparat hat folgende Eigenschaften:

Es beginnt unter Bräunung bei 180—182° zu sintern und schmilzt bei 198°.

In kaltem Wasser ist es nahezu unlöslich, in heißem Wasser löst es sich langsam. In Alkohol ist es sehr leicht löslich, ebenso in Äther. Es löst sich ferner in Natronlauge und Ammoniak und läßt sich durch Ansäuern mit Salzsäure wieder abscheiden. Aus der ammoniakalischen Lösung fällt bei Zusatz von Chlorbaryum und Chlorcalcium nichts aus.

Das Präparat hat folgende Zusammensetzung:

0,2 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 13,8 ccm n_{10} -H₂SO₄.

0,1438 g Substanz gaben 11,7 ccm N (T. 13° und B. 767 mm).

0,2000 g Substanz gaben 0,0524 g H₂O und 0,3622 g CO₂.

0,1922 g Substanz gaben 0,1521 g BaSO₄.

Erhalten: 9,66 und 9,76% N; 49,39% C; 2,91% H; 10,84% S.

Der weitere Versuch, einen Ester zu erhalten, mißlang. 0,3 g wurden in 3,5 ccm Alkohol gelöst und gasförmige, trockene Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet. Dabei fiel bereits in der Wärme ein krystallinisches Produkt aus, dessen Abscheidung sich in der Kälte besonders nach Zugabe von Wasser vervollständigte. Die Krystalle wurden abfiltriert, gewaschen und im Vakuum über H₂SO₄ getrocknet. Der Schmelzpunkt hatte sich nicht verändert; es sinterte bei 180° und schmolz zwischen 198 und 200°. Auch Mischung mit dem Ausgangsprodukt änderte nichts.

0,1590 g Substanz gaben 0,0425 g H₂O und 0,2878 g CO₂.

Gefunden: 49,36% C und 2,97% H.

Die Zusammensetzung war demnach genau diejenige des ursprünglichen β -Naphthalinsulfoproduktes.

Welche Substanz wir in dem β -Naphthalinsulfoprodukt vor uns haben, können wir noch nicht mit Sicherheit angeben. Die Zusammensetzung stimmt gut auf Allophansäure. Doch gelang es uns nicht, ein β -Naphthalinsulfoprodukt der synthetisch gewonnenen Allophansäure zu erhalten. Eine Spaltung des gewonnenen β -Naphthalinsulfoderivates führte noch nicht zu einem sicheren Resultat. Wir müssen uns daher eine genaue Angabe über die Natur des Körpers noch vorbehalten.
