

Weitere synthetische Versuche über die Constitution der Harnsäure und Bemerkungen über die Entstehung derselben im Thierkörper.

Von J. Horbaczewski.

(Vorgelegt in der Sitzung am 21. Juli 1887.)

Im Anschlusse an meine früheren Mittheilungen über Harnsäure^{1, 2, 3} erlaube ich mir, im Nachfolgenden weitere Versuche über die künstliche Darstellung der Harnsäure und über die Constitution derselben mitzuthemen.

I. Entstehung der Harnsäure aus Trichlormilchsäure und Harnstoff.

In der letzten Mittheilung³ wurde die Vermuthung ausgesprochen, dass die Harnsäure sich voraussichtlich auch aus Trichlormilchsäure und Harnstoff bilden wird, nachdem dieselbe aus Trichlormilchsäureamid und Harnstoff erhalten wurde. Der Versuch bestätigte diese Vermuthung. Es wurde Trichlormilchsäure nach den Angaben von Pinner⁴ durch Behandlung von Trichlorecyanid mit gasförmiger Salzsäure dargestellt und mit überschüssigem Harnstoff, ebenso wie das Trichlormilchsäureamid geschmolzen. Dabei wurde Harnsäure erhalten. Die Isolirung und Reinigung derselben geschah ebenso, wie es in der erwähnten Mittheilung angegeben ist. Die gereinigte Harnsäure zeigte alle

¹ Synthese der Harnsäure. Sitzungsber. d. k. Akad. Bd. 86, II. Abth., Nov.-Heft.

² Über künstliche Harnsäure und Methylharnsäure. Diese Sitzungsber. Bd. 91, II. Abth., Mai-Heft.

³ Über eine neue Synthese und die Constitution der Harnsäure. Diese Sitzungsber. Bd. 95, II. Abth., April-Heft.

⁴ Berlin. Ber. Bd. 17, S. 1997.

Eigenschaften der natürlichen Harnsäure. Diese Reaction mit Trichlormilchsäure verläuft im Grossen und Ganzen wie diejenige mit Trichlormilchsäureamid — nur ist die Isolirung und Reinigung der Harnsäure viel schwieriger, weil die Schmelzen stärker gefärbt sind und die Ausbeute an Harnsäure ist viel schlechter als aus Trichlormilchsäureamid, so dass nur sehr geringe Mengen von Harnsäure erhalten werden. Diese Thatsache steht offenbar mit der Zusammensetzung der beiden Verbindungen im Zusammenhange, worauf schon früher hingewiesen wurde.

Über diese Reaction ist weiter nichts zu bemerken, da sich auf dieselbe das in der letzten Mittheilung Gesagte bezieht.

II. Entstehung der Harnsäure aus Glycocoll und der Methylharnsäure aus Sarcosin.

Um den Verlauf dieser schon vor längerer Zeit mitgetheilten Reactionen näher kennen zu lernen, wurden nachfolgende Versuche, die zum Theile noch im Laboratorium des Herrn Prof. E. v. Ludwig in Wien angestellt wurden, vorgenommen:

1. Monochloressigsäure wurde mit einem grossen Überschusse von Harnstoff ebenso wie Glycocoll geschmolzen und die Schmelze wurde so lange vorsichtig erhitzt, bis dieselbe entweder fest oder sehr stark trübe wurde. Sie enthielt geringe Mengen von Harnsäure. Die Reaction verlief ähnlich wie mit Glycocoll, nur waren die Schmelzen stark braun gefärbt. Die Isolirung und Reinigung der Harnsäure war schwierig, die Ausbeute war ungünstiger, als bei der Glycocoll-Reaction, so dass nur sehr geringe Mengen von Harnsäure erhalten wurden. Die Bildung der Harnsäure aus Monochloressigsäure und Harnstoff erklärt sich dadurch, dass entweder aus der Monochloressigsäure durch Einwirkung des bei der Reaction aus dem Harnstoff entstehenden Ammoniaks Glycocoll sich bildet, oder dass das Chlor die Rolle der NH_2 -Gruppe des Glycocolls übernimmt, wie das aus den nachfolgenden Auseinandersetzungen erhellt.

Um Wiederholungen zu vermeiden, sei hier bemerkt, dass die in diesem Falle, sowie bei den nachfolgenden Reactionen erhaltene Harnsäure, respective Methylharnsäure in derselben Weise isolirt, gereinigt und identificirt wurde, wie es in den

letzten zwei eingangs erwähnten Mittheilungen näher angegeben ist.

2. Methylhydantoin wurde mit Harnstoff geschmolzen. Es ist bekannt, dass man beim Erhitzen von Glycocoll mit Harnstoff Hydantoin (respective Hydantoinssäure)¹ und beim Erhitzen von Sarcosin mit Harnstoff Methylhydantoin² erhält. Es war daher wahrscheinlich, dass sich diese Verbindungen bei der Entstehung der Harnsäure aus Glycocoll, respective der Methylharnsäure aus Sarcosin als intermediäre Producte bilden und es wurde daher versucht, beim Erhitzen dieser Verbindungen mit Harnstoff die Harnsäure, respective die Methylharnsäure zu erhalten. Da die Darstellung des Methylhydantoin viel einfacher ist und die Bildung der Methylharnsäure aus demselben und dem Harnstoff leicht erfolgt, so wurden Versuche nur mit demselben ausgeführt. Es wurde Methylhydantoin mit überschüssigem Harnstoff, ebenso wie das Sarcosin auf höhere Temperatur erhitzt und aus der Schmelze wurde Methylharnsäure erhalten. Diese so erhaltene Methylharnsäure lieferte bei der Elementaranalyse folgende Zahlen:

¹ Heintz Ann. Ch. Ph. 133, Griess, Berl. Ber. 2, S. 106.

² Huppert Ber. Berl. 6, S. 1278.

Da über die Darstellung des Methylhydantoin aus Sarcosin und Harnstoff gar keine näheren Angaben existiren, so will ich über dieselbe kurz mittheilen, dass sich das folgende Verfahren als zweckmässig erwiesen hat: Sarcosin und Harnstoff [1 Mol. : 1 Mol.] wurden durch etwa drei Stunden im offenen Gefässe in einem gewöhnlichen Trockenkasten auf 130° C. erhitzt. Die Schmelze erstarrte nach dem Erkalten vollständig und krystallinisch. Sie wurde in wenig Wasser gelöst und die filtrirte Lösung zur Krystallisation eingedampft. Die Krystallmasse wurde auf poröse Thonplatten gestrichen und nach dem Absaugen der Mutterlauge in wenig starkem Alkohol in der Wärme gelöst. Nach dem Erkalten der heissen alkoholischen Lösung schieden sich farblose, prismatische Krystalle von reinem Methylhydantoin ab, die einen Schmelzpunkt von 156° C. zeigten [Salkowski, Berl. Ber. 7, 119 fand den Schmelzpunkt des Methylhydantoin auch bei 156° C.] und bei der Stickstoffbestimmung folgende Zahlen lieferten: 0.1258 Grm. im Vacuum getrockneter Substanz gaben 26.8 CC. Stickstoff, gemessen bei 12° C. und 738.5 Mm. Barometerstand = 24.57%

Berechnet für		Gefunden
$C_4N_2H_6O_2$		
N. 24.56%	—	24.57 %.

1. 0·0846 Grm. bei 160° C. getrockneter Substanz gaben 22·85 CC. Stickstoff, gemessen bei 15·5° C. und 740 Mm. Barometerstand = 30·71% Stickstoff.

2. 0·1090 Grm. bei 160° C. getrockneter Substanz gaben 0·0387 Grm. Wasser, entsprechend 0·00437 Grm. Wasserstoff = 3·90% und 0·1583 Grm. Kohlensäure, entsprechend 0·04317 Grm. Kohlenstoff = 39·60%.

	Berechnet	Gefunden
N.....	30·77%	30·71%
C.....	39·56	39·60
H.....	3·30	3·90

Die Ausbeute an Methylharnsäure ist wie aus Sarcosin.

3. Methylhydantoin wurde mit Biuret geschmolzen. Beim Erhitzen von Harnstoff auf höhere Temperatur bildet sich bekanntlich Biuret. Es war daher möglich, dass bei der Harnsäure-, respective Methylharnsäure-Bildung aus Glycocol, respective Sarcosin als zweites Zwischenproduct neben dem Hydantoin, respective Methylhydantoin das Biuret entsteht, und es wurde aus diesem Grunde Methylhydantoin mit Biuret geschmolzen. Auch bei dieser Reaction wurde ein positives Resultat erzielt, indem Methylharnsäure erhalten wurde. Die Reaction wurde folgendermassen ausgeführt: Es wurde Methylhydantoin mit Biuret (im Verhältnisse von 1 Molekül : 1 Molekül) gemischt und im Metallbade auf 215°—220° C. erhitzt. Das Gemisch lieferte eine ganz klare und farblose Schmelze, die anfangs sehr reichlich, später weniger Ammoniak entwickelte und sich allmählich trübte. Beim weiteren Erhitzen wurde dieselbe schliesslich ganz fest. Sie enthielt Methylharnsäure. Aus 10 Grm. Methylhydantoin und der entsprechenden Menge von Biuret wurde 1 Grm. reiner Methylharnsäure erhalten.

Die Analyse dieser Methylharnsäure lieferte folgende Zahlen :

1. 0·1215 Grm. bei 160° C. getrockneter Substanz gaben 33·4 CC. Stickstoff, gemessen bei 21·4° C. und 746 Mm. Barometerstand = 30·64% Stickstoff.

2. 0·1304 Grm. bei 160° C. getrockneter Substanz gaben 0·0448 Grm. Wasser, entsprechend 0·004977 Grm. Wasserstoff = 3·81% und 0·1888 Grm. Kohlensäure, entsprechend 0·0515 Grm. Kohlenstoff = 39·49%.

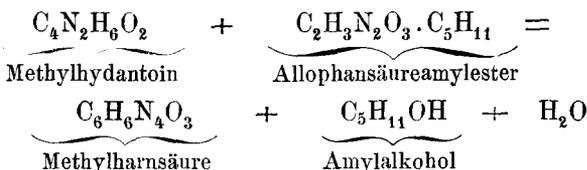
	Berechnet	Gefunden
N.....	30·77%	30·64%
C.....	39·56	39·49
H.....	3·30	3·81

4. Methylhydantoin wurde mit Allophansäureester geschmolzen. Es wurde Methylhydantoin mit Allophansäure-Amyl- oder-Äthylester, im Verhältnisse von 1 Molekül : 1 Molekül gemischt und in einem Retörtchen im Metallbade auf 215° C. erhitzt. Es destillierte der Alkohol ab, die Schmelze trübte sich und wurde schliesslich fest. Sie enthielt Methylharnsäure, jedoch war die Ausbeute an dieser gering und viel schlechter als bei der Reaction mit Biuret.

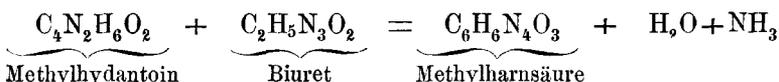
5. Es wurde versucht, aus Hydantoin, respective Methylhydantoin und Cyansäure Harnsäure, respective Methylharnsäure zu erhalten, jedoch führten diese Versuche wenigstens vorläufig zu keinem zweifellosen Resultate. Als nämlich gasförmige Cyansäure über geschmolzenes Hydantoin oder Methylhydantoin geleitet wurde, oder Methylhydantoin in geschmolzenes cyansaures Kali eingetragen, oder mit diesen letzteren im zugeschmolzenen Rohre auf 215—230° C. erhitzt wurde, war es zwar zuweilen, aber nicht immer möglich, aus den Reactionsproducten eine Spur von einem Körper zu isoliren, der die Murexidreaction gab und wahrscheinlich Harnsäure war; es ist aber nicht gelungen, soviel Materiale darzustellen, um die Harnsäure, respective Methylharnsäure als solche sicher erkennen zu können. Diese Versuche müssen daher noch wiederholt werden.

Bei näherer Betrachtung der oben mitgetheilten Reactionen kommt man zu folgenden Schlüssen über die Constitution der Harnsäure;

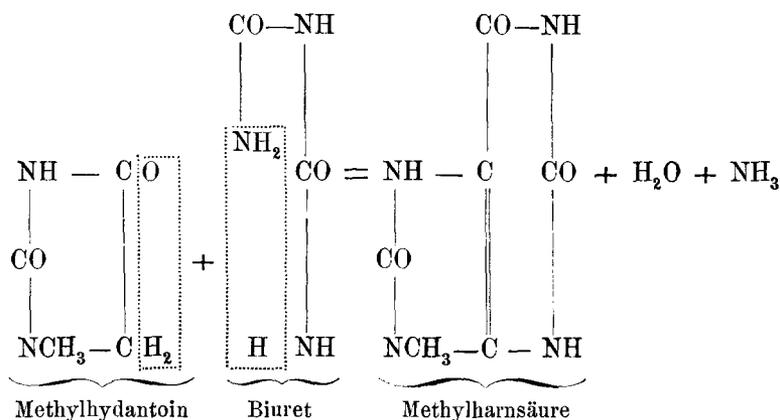
Die Bildung der Methylharnsäure aus Methylhydantoin und Allophansäure-Ester erfolgt nach der Gleichung:



Bei der Reaction mit Biuret wird statt Amylalkohol Amoniak abgeschieden nach der Gleichung:

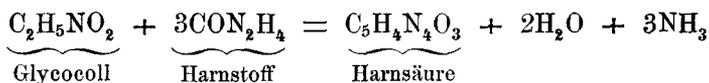


Schematisch kann man sich diese Reactionen nur in folgender Weise darstellen:



während bei der Allophansäureester-Reaction an die Stelle von Amoniak der Alkohol zu setzen ist. Es führen daher diese Reactionen nothwendigerweise zur Harnsäureformel von Medicus und erklären vollständig die Bildung der Harnsäure aus Glycocoll und der Methylharnsäure aus Sarcosin, welche Reactionen auf den ersten Blick etwas schwieriger verständlich erscheinen mögen.

Aus Glycocoll und Harnstoff bildet sich die Harnsäure nach der Gleichung:



der Acrylsäure erscheinen lassen, weisen die eben besprochenen Reactionen darauf hin, dass man die Harnsäure auch als ein Cyansäure-Hydantoin-Derivat auffassen kann. Nach diesen Reactionen ist die Entstehung des Hydantoins und des Glycocolls bei der Zersetzung der Harnsäure sehr leicht verständlich und erscheint in einem anderen Lichte, als man anzunehmen geneigt war.

Die beiden oben mitgetheilten Bildungsweisen der Harnsäure bieten auch ein Interesse bei der Beurtheilung der Frage nach der Entstehung der Harnsäure im Thierkörper, die vorläufig allerdings noch ziemlich dunkel ist.

Nach den Versuchen von Minkowski¹, der nach der Exstirpation der Leber bei Gänsen das Auftreten reichlicher Mengen von Milchsäure und von Ammoniak, dagegen eine sehr bedeutende, parallel einerschreitende Verminderung der Harnsäure im Harn dieser Gänse beobachtete, kann man sich mit Minkowski vorstellen, dass die Harnsäure im Organismus der Gänse aus Milchsäure und Ammoniak sich bildet. An diese Versuche lassen sich die Versuche vom Verfasser und von Kanëra² über den Einfluss von Glycerin auf die Harnsäureausscheidung beim Menschen anreihen. Bei denselben wurde constatirt, dass sich beim Menschen nach Einnahme von Glycerin eine sehr merkliche Vermehrung der durch den Harn ausgeschiedenen Harnsäure einstellte. Es ist möglich, dass sich in diesem Falle die Harnsäure aus Glycerin (und Harnstoff oder Ammoniak) gebildet hat.

Diese beiden Bildungsweisen der Harnsäure im Thierkörper aus Milchsäure und aus Glycerin, die vorläufig allerdings noch nicht sicher bewiesen sind, weil die erwähnten Versuche auch eine andere Deutung zulassen, wären nach der oben mitgetheilten Synthese der Harnsäure aus Trichlormilchsäureamid und aus Trichlormilchsäure leicht verständlich und ganz gut möglich.

¹ Über den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 21.

² Sitzungsber. d. k. Akad. Bd. 93, II. Abth., April-Heft.

Jedenfalls ist man schon jetzt berechtigt, an eine solche Bildungsweise der Harnsäure im Thierkörper zu denken.

Auch die zweite Synthese der Harnsäure aus Glycocoll und Harnstoff verdient bei der Beurtheilung der Frage nach der Entstehung der Harnsäure im Thiertheile Berücksichtigung, weil eine dieser Synthese analoge Bildungsweise der Harnsäure im Thierkörper, das ist eine Harnsäurebildung aus Glycocoll direct, nicht unmöglich ist.

v. Knieriem¹ hat nachgewiesen, dass das Glycocoll im Organismus der Vögel sich zum grössten Theile in Harnsäure umwandelt und in Form dieser letzteren Verbindung durch den Harn ausgeschieden wird.

Beim Menschen beobachtete Verfasser ganz ähnliche Verhältnisse, wie sie beim Vogel v. Knieriem constatirte, nur entsprechend dem Verhalten des Säugethierorganismus insoferne andere, als sich beim Menschen nach Einnahme von Glycocoll eine nur geringe Harnsäurevermehrung im Harne einstellte und demnach nur wenig Harnsäure aus Glycocoll entstand, da der grösste Theil desselben offenbar in Harnstoff umgewandelt wurde.

Aus diesen Versuchen kann allerdings kein Schluss gezogen werden, dass das Glycocoll sich direct in Harnsäure umwandelt, weil es möglich ist, dass dasselbe zuvor in Ammoniak zerfällt und dass dieses letztere zum Aufbau der Harnsäure dient. Die übrigen Versuche von v. Knieriem, sowie von anderen Forschern, nach welchen es bekannt wurde, dass nicht nur Glycocoll, sondern auch andere Amidosäuren, Taurin und Ammonsalze sich im Vogelorganismus in Harnsäure umwandeln, scheinen für diese Ansicht zu sprechen.

Bedenkt man aber anderseits, dass die Bildung von Hydantoinensäure und von Hydantoin aus Glycocoll (und Harnstoff oder Cyansäure) nach Analogie der von Salkowski und Anderen constatirten Entstehung der Uramidosäuren im Thierleibe leicht möglich ist und dass die Harnsäurebildung aus Hydantion (unter

¹ Zeitschr. f. Biologie, Bd. 13, S. 36.

Zutritt von Harnstoff oder Cyansäure) auch möglich ist, so kann man eine solche Bildungsweise der Harnsäure wenigstens vorläufig keineswegs als unmöglich bezeichnen und ganz ausser Acht lassen.

Allerdings könnten nur weitere Versuche in dieser Richtung die nothwendigen Aufschlüsse geben, ob dem Glycocoll, welches jedenfalls als normales Stoffwechselproduct betrachtet werden muss, eine besondere Bedeutung bei der Harnsäurebildung im Thierkörper zukommt.
