

Acta Medica Okayama

Volume 5, Issue 1

1936

Article 15

SEPTEMBER 1936

Über das Schicksal des Guanidins im Krotenorganismus.

Takesi Iwasaki*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. T. Shimizu).

Über das Schicksal des Guanidins im Krötenorganismus.

Von

Takesi Iwasaki.

Eingegangen am 16. Juli 1936.

Nachdem *Paton* u. *Findley*¹⁾ die parathyreoprive Tetanie einer toxischen Substanz wie Guanidin oder Methylguanidin, die nach Parathyreoidektomie im Organismus entstehen dürfte, zugeschrieben und als identisch mit der durch Zufuhr von Guanidin od. Methylguanidin hervorgerufenen betrachtet haben, da *Koch*²⁾ das Methylguanidin im Harn eines parathyreopriven Hundes gefunden, *Burns* u. *Sharpe*, und *Natrass* u. *Sharpe*³⁾ eine Vermehrung des Guanidins u. Methylguanidins in Blut, Harn und Kot von Hunden unter den gleichen Bedingungen beobachtet und *Underhill* u. *Blatherwick*⁴⁾ dabei eine Hypoglykaemie und fast keine Glykogenie der Leber nachgewiesen haben, wurde von *Watanabe*⁵⁾ unter Zufuhr von Guanidinchlorhydrat die Tetanie bei Kaninchen untersucht und gefunden, daß durch diese Zufuhr eine mit der Tetania parathyreopriva fast identische Tetanie mit Azidosis, Hypoglykaemie und Hypokalkaemie hervorgerufen wird. Nach ihm ist die Grundursache der Tetanie nach Parathyreoidektomie eine durch Störung der Nebenschilddrüsenfunktion verursachte Bildung von Guanidinverbindungen.

Nach *Garino*⁶⁾ und *Baumann* u. *Hines*⁷⁾ findet bei Zufuhr von Methylguanidin in die Muskeln des Hundes eine Zunahme des Kreatingehaltes statt, woraus auf einen genetischen Zusammenhang zwischen Guanidin und Kreatin zu schliessen ist.

Die Giftwirkung des Guanidins soll mit dem Grad der Amidierung und Methylierung abnehmen und diese entgiftende Methylierung im Organismus ist häufig zu beobachten, wie *His*⁸⁾ zuerst Methylierung des Pyridins im Hundeorganismus vorgefunden hat. Diese Methylierung von Pyridin wurde von vielen Autoren bestätigt, wie *Cohn*⁹⁾ beim Hunde, *Hoshiai*¹⁰⁾ beim Huhn, bei der Ziege und beim Schweine, *Hoshiai* u. *Totani*¹¹⁾ beim Frosch, *Mayeda* u. *Ogata*¹²⁾ und *Tomita*¹³⁾ beim Kaninchen, Frosch und Hunde, *Abderhalden*,

T. Iwasaki: Über das Schicksal des Guanidins im Krötenorganismus. |||

Brahm u. *Schittenhelm*¹⁴⁾ und *Abderhalden* u. *Brahm*¹⁵⁾ beim Hunde beobachtet haben. Sie haben das Methylpyridinammoniumhydroxyd aus dem Harn des mit Pyridin behandelten Tieres als Pikrat oder Goldsalz isoliert. Diese Methylierung des Pyridins findet nach *Tomita*¹³⁾ in der Leber statt. So habe ich unter Durchblutung der Krötenleber nach *Nishimaru*¹⁶⁾ das Schicksal des Guanidins im Krötenorganismus untersucht, um zu sehen, ob das Guanidin auch in der Leber methyliert werden kann.

Aus dem zur Durchblutung benutzten Blut wurde dabei Methylguanidin als Pikrolonat isoliert, das in büschelförmig gruppierte Nadeln von Fp 270° krystallisiert und mit dem von *Schenk*¹⁷⁾ darstellen identisch ist. Durch diesen Versuch wurde festgestellt, daß das Guanidin in der Leber methyliert und als Methylguanidin ins Blut abgegeben wird.

Nach *Poller*¹⁸⁾ zeigt das Methylguanidin positive *Sakaguchische*¹⁹⁾ Reaktion, dagegen das Guanidin nicht. Wirklich zeigt die mit Guanidin durchblutete *Ringersche* Lösung, aus welcher das Methylguanidin isoliert wurde, positive *Sakaguchische* Reaktion. Durch diesen Versuch wurde bestätigt, daß das Methylguanidin nach *Poller* eine positive *Sakaguchische* Reaktion zeigen kann.

Beschreibung der Versuche.

Der Durchblutungsversuch wurde nach *Nishimaru*¹⁶⁾ ausgeführt. Nachdem die durchblutete *Ringersche* Lösung aus der Vena Hepatica von Eiweiß befreit worden war, wurde 1 cc einer 5%igen Guanidinchlorhydratlösung in die A. Hepatica od. V. Portae injiziert. Nach 3 Minuten begann die aus der V. Hepatica abfließende *Ringersche* Lösung die *Sakaguchische* Reaktion zu zeigen, um nach 5 Minuten ihre stärkste Färbung zu erreichen. Alle 10 Minuten, insgesamt 3 mal, wurde die Guanidinlösung injiziert und die aus der V. Hepatica abfließende *Ringersche* Lösung gesammelt, soweit die Lösung eine positive *Sakaguchische* Reaktion aufwies. Auf diese Weise wurden 300 cc *Ringersche* Lösung, die positive *Sakaguchische* Reaktion aufweisen, bei einer Kröte gesammelt. 4,000 cc *Ringersche* Lösung (0.75 g Guanidinchlorhydrat bei 15 Kröten) wurden mit Tanninlösung vom Eiweiß befreit, wobei überschüssiges Tannin mit Baryt, überschüssiges Baryt mit Schwefelsäure, überschüssige Schwefelsäure mit Bleioxyd, dessen Überschuß wiederum mit Schwefelwasserstoff entfernt wurden, und in Vakuum eingeengt. Die Lösung wurde mit 5%iger Phosphorwolframsäurelösung gefällt. Diese Fällung wurde mit Baryt zerlegt, die vom Baryt befreite Lösung in

112 T. Iwasaki: Über das Schicksal des Guanidins im Krötenorganismus.

Vakuum zu einem kleineren Volumen (5 cc) eingengt und mit alkoholischer Pikrolonsäurelösung nach *Kutscher* u. *Lohmann* gefällt. Diese Fällung wurde aus heißem Wasser mehrmals umkristallisiert. Hierdurch erhielt man büschelförmig gruppierte gelblichrote Nadeln, die sich bei 270° zersetzen.

Analyse:

4.780 mg Subst.: 6.860 mg CO₂, 1.900 mg H₂O

$$\text{HN}=\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH}_2 \\ \searrow \text{NH-CH}_3 \end{array} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \quad \text{Ber. C 40.54 H 4.82}$$

$$\text{Gef. „ 39.40 „ 4.48}$$

2.698, 2.722 mg Subst.: 0.633 cc N (23.5°, 761 mm),
0.644 cc N (24°, 761 mm).

$\text{C}_2\text{H}_7\text{N}_3 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} \quad \text{Ber. N 27.60}$
 $\text{Gef. „ 27.20, 27.03}$

Literatur.

- ¹ *N. Paton* u. *L. Findley*, Quart. J. exp. Med. 10, 315, 1916. — ² *W.F. Koch*, J. Biol. Chem. 12, 313, 1912; 15, 43, 1913. — ³ *D. Burns* u. *J.S. Sharpe*, Quart. J. exp. Med. 10, 345, 1916 u. *F.J. Nattrass* u. *J.S. Sharpe*, Brit. Med. J. 1921 s. 238. — ⁴ *F.P. Underhill* u. *N.R. Blatherwick*, J. Biol. Chem. 18, 87, 1914. — ⁵ *C.K. Watanabe*, J. Biol. Chem. 33, 253, 1918; 34, 65, 1918 u. 36, 531, 1918. — ⁶ *M. Garino*, Chem. Zentralbl. 1916, 2. Hälfte, 1047. — ⁷ *L. Baumann* u. *H.M. Hines*, J. Biol. Chem. 35, 75, 1918. — ⁸ *W. His*, Arch. exp. Path. u. Pharm. 22, 253, 1887. — ⁹ *R. Cohn*, Z. Physiol. Chem. 18, 112, 1894. — ¹⁰ *Z. Hoshiai*, Z. Physiol. Chem. 62, 118, 1900. — ¹¹ *Z. Hoshiai* u. *G. Totani*, Z. Physiol. Chem. 68, 83, 1910. — ¹² *K. Mayeda* u. *M. Ogata*, Z. Physiol. Chem. 89, 251, 1914. — ¹³ *M. Tomita*, Bioch. Zs. 116, 48 u. 55, 1921. — ¹⁴ *E. Abderhalden*, *C. Brahm* u. *A. Schittenhelm*, Z. Physiol. Chem. 59, 32, 1909. — ¹⁵ *E. Abderhalden* u. *C. Brahm*, Z. Physiol. Chem. 62, 133, 1909. — ¹⁶ *K. Nishimaru*, Okayama I. Z. 40 Jg., 1604, 1928. — ¹⁷ *M. Schenk*, Z. Physiol. Chem. 44, 427, 1905. — ¹⁸ *K. Poller*, Ber. deutsch. Chem. Ges. 59, 1927, 1926. — ¹⁹ *K. Sakaguchi*, J. of Bioch. 5, 13 u. 133, 1925.