

УДК 61(092)+53(091)

З ІСТОРІЇ СИНТЕЗУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ

Бабічук І.В., Шендеровський В.А., д.ф.-м. н., проф.

(Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського, Інститут фізики НАН України)

У статті показано, як була синтезована сечова кислота видатним, але маловідомим у наш час українським хіміком І. Горбачевським. Розглянуто роль сечової кислоти в розумінні природи та лікуванні подагри. Проаналізовано сучасні методи синтезу сечової кислоти, які модифікувалися у порівнянні з методами 19 ст.

Вивчення причин виникнення такої хвороби як подагра сягає ще III тисячоліття до н.е. – тоді вона була відома як «хвороба королів» або «багатіїв». В той час їй приписували міфічну природу і не розуміли як її лікувати. У 1848 році англійський лікар Альфред Берінг Гарод довів, що причиною виникнення подагри та низки інших хвороб в організмі людини є надлишок сечової кислоти в крові. Перші кроки у світовій медицині до пояснення причин та механізму утворення подагри зробив видатний український вчений Іван Горбачевський, коли у 1882 р. він зумів синтезувати сечову кислоту. Це відкриття було настільки сенсаційним, що навіть видатні науковці того часу почали прислухатися до ідей І. Горбачевського. Не зважаючи на світове визнання його майже не знали і не згадували на Батьківщині за часів Радянського Союзу, хоча, перебуваючи за межами своєї держави, він постійно працював і жив лише для України, для її звеличення, піднесення освіти і культури, здобуття незалежності. І навіть у нинішній час про видатного українського хіміка Івана Горбачевського, який отримав світову славу і визнання, в нашій державі мало хто знає.

У роботі показано, як саме була синтезована сечова кислота, що при-

несло світове визнання І. Горбачевському і чи дало це відкриття ключ до розуміння патогенезу подагри та її лікування.

Подагра – це медичний стан, який найчастіше характеризується постійними нападами гострого артриту – почервоніння, чутливості, біль, набряк суглоба. Проте вона може траплятися у вигляді тофуса (загальна назва вогнищ патологічного ущільнення підшкірної клітковини), каменів у нирках або уратної нефропатії. Подагра виникає внаслідок підвищеного рівня сечової кислоти в крові. Сечова кислота кристалізується, а кристали накопичуються у суглобах, сухожиллях та оточуючих тканинах. Підвищений рівень сечової кислоти може призвести до відкладення кристалів у нирках, що сприяє утворенню каменів та подальшій уратній нефропатії.

Причиною подагри вважають порушення метаболізму пуринів, яке трапляється, коли її кінцевий метаболіт, сечова кислота, кристалізується у вигляді моноурату натрію, що відкладається у суглобах, зв'язках та в оточуючих тканинах. Причини відкладення сечової кислоти не зрозумілі до кінця. Вона може кристалізуватися при нормальному рівні, проте вірогідність кристалізації збільшується з підвищенням її рівня у крові [1].

Для лікування подагри ще в XVIII ст. постала проблема детального аналізу природи сечової кислоти, а також необхідно було з'ясувати механізм утворення її в організмі. Сечова кислота у твердому стані вперше була виділена у 1776 р. шведським хіміком К. Шееле з сечових камінців, а згодом він виявив її і в сечі. Трохи згодом згадану кислоту виявили й у сечових камінцях, що виділялися під час нападу подагри [2]. Але синтезувати її штучно не зумів ніхто, хоча над цим працювали всесвітньо відомі науковці, зокрема вчені Ф. Велер, Ю. Лібіг, Е.Фішер, В. Траубе, О. Розен та інші. Щоправда, 1838 року німецькі вчені Ф. Велер та Ю. Лібіг з'ясували, що при лужному гідролізі цієї кислоти утворюються щавлева кислота, аміак і вуглекислий газ [3]. Пізніше, у 1868 р., німецький хімік Д. Штреккер встановив, що при нагріванні сечової кислоти з йодидом водню вона розпадається на вуглекислоту, аміак й амінокислоту гліцин [4]. Працюючи над синтезом уратної кислоти, Ю. Лібіг і Ф. Веллер писали: "...в органічній хімії нема речовини, що приковувала б увагу більшою мірою, ніж сечова кислота" [2].

У той період у біології і медицині домінував так званий віталістичний напрямок, згідно з яким речовини, властиві живому організмові, не можуть бути отримані штучно поза ним. Ф. Велер, синтезувавши сечовину з ціаніду амонію, завдав першого удару віталізмові та іншим суб'єктивним і об'єктивним ідеалістичним теоріям. Відтоді в хімічних лабораторіях інтенсивно працювали над утворенням інших органічних сполук, але це не дало значних успіхів [5]. Питання синтезу сечової кислоти було в той час дуже актуальним. М. Ненцький, тодішній професор у Берні, заклався, що він буде першим, хто синтезує сечову кислоту [2]. Але у 1882 р. асистент ін-

ституту лікарської хімії Віденського університету український вчений І. Горбачевський здійснив синтез сечової кислоти, чим завдав ще один нищівний удар віталізмові [5].

Для синтезу сечової кислоти І. Горбачевський проаналізував усі напрацювання інших вчених, на основі чого почав розробляти методичні підходи до самого синтезу. Він прийшов, зокрема, до висновку, що, очевидно, в дослідах, які проводив Д. Штреккер [2], аміак і вуглекислий газ утворювалися у результаті дальшого розщеплення сечовини, що, ймовірно, виникає з сечової кислоти. На основі логічного аналізу даних Д. Штреккера І. Горбачевський обрав вихідними продуктами для синтезу амінокислоту гліцин та сечовину. Передбачення вченого здійснилися [4]: взявши суміш цих двох речовин у співвідношенні 1:10, він підігрів її до температури 230⁰ С, сплав охолодив, а потім розчинив у розведеному калійному лузі. У подальшому за допомогою магnezіальної суміші й розчину [Ag(NH₃)₂]ОН було осаджене сечокисле срібло. Із лужного розчину при підкисленні хлоридною кислотою дослідник отримав осад сечової кислоти [6].

Методика синтезу була опублікована в 1882 р. у збірнику "Sitzung berichte, der Künstlichen Akademie der Wissenschaften" і викликала широкий резонанс серед учених [4]. Повідомлення мало 40 неповних рядків та починалося словами: "Вдалося мені приготувати штучну сечову кислоту таким способом...", а закінчувалося реченням: "Дослідження проведеної синтези є предметом моїх подальших напрацювань" [7].

Оригінальність здійсненого І. Горбачевським синтезу полягала насамперед у тому, що, як показали дослідження, проведені в 50-х рр. уже XIX століття, в організмі тварин і людини при біосинтезі пурина, попередника сечової кислоти, використовується як компо-

нент у ферментних реакціях амінокислота гліцин, тобто сполука, яка була використана І. Горбачевським для синтезу сечової кислоти в лабораторних умовах. Отже, в цьому синтезі була проілюстрована зворотність процесів синтезу до розпаду.

В травні 1885 р. Іван Горбачевський опублікував у “*Monatshefte für Chemie*” нову працю – “Про синтез сечової кислоти і метилсечової кислоти” [8], де як вихідні реагенти використовує сечовину і гліцин. Суміш цих двох речовин у співвідношенні 7:15 обережно нагрівають в полум’ї на пальнику при постійному перемішуванні. Пробірка з реагентами повинна бути під кутом, оскільки відбувається значне виділення аміаку з розплаву, а з іншого боку, щоб не перегріти розчин. Це доцільно тільки з невеликою кількістю гліцину (0,1-0,2 г) і надлишком сечовини. Цей дослід займає всього кілька секунд. Однак недоліком такої методики є малий вихід утвореної сечової кислоти. Як зазначає сам автор, методика, надрукована у 1882 році, є значно ефективнішою [8].

У 1886 р. І. Горбачевський разом із Ф. Канером розпочав серію нових дослідів для з’ясування шляхів утворення сечової кислоти в людському організмі [9]. Їх результати викликали значне зацікавлення серед біохіміків того часу й, зокрема, представників наукової школи видатного біохіміка А. Косселя [4].

1887 р. був позначений для дослідника новими науковими здобутками. У виданнях Австрійської академії наук і чеських наукових виданнях Іван Горбачевський опублікував опис нового методу синтезу сечової кислоти – з трихлорлактаміду та сечовини. Цей метод характерний не лише вдосконаленням попереднього, він також давав змогу вивести структурну формулу сечової кислоти й на основі цього визначати її як диуреїд акрилової кислоти [10]. Того ж року І. Горбачевський від-

крив ще один метод синтезу сечової кислоти – з трихлормолочної та сечовини, а також метилсечової кислоти з метилгідантоїну й сечовини та з метилгідантоїну й біурету [11].

Загалом праця Івана Горбачевського із синтезу сечової кислоти сприяла поступові науки, зокрема виробленню знань про біологічну роль сечової кислоти та її походження в організмі, що у майбутньому дало вченому основу для теорії утворення сечової кислоти в організмі людини й інших ссавців. І. Горбачевський розробив різноманітні методики синтезу, використовуючи речовини, які містяться у живому організмі (сечовина, амінокислота гліцин, молочна кислота), тим самим зробивши значний вклад в лікування подагри.

На сьогоднішній день відомо, що сечова кислота (7,9-дигідро-1Н-пурин-2,6,8(3Н)-трион) – це слабка триосновна кислота, продукт окиснення пуринових основ за участю ферменту ксантиноксидази. Сучасні методики синтезу даної сполуки модифікувалися і значно відрізняються від тогочасних, оскільки у теперішніх синтезах використовуються так звані «мічені атоми». У методі мічених атомів використовуються атоми, які є продуктами радіоактивного розпаду або атоми з різною вагою, які є «мітками» і відрізняють їх від інших атомів, подібних за хімічними властивостями. Промені α , β , γ , що вилітають з атомів, можна зафіксувати за допомогою лічильників заряджених частинок або радіографії. Це дає можливість стежити за невеликими групами мічених атомів у середовищі, в якому міститься колосальна кількість інших атомів та молекул, визначати, як швидко вони проникають у різні сполуки, системи і живі організми, тобто досліджувати фізичні, хімічні, біологічні та інші процеси, що мають нау-

кове і практичне значення. Мічені атоми почали використовувати на початку ХХ століття, проводячи поодинокі дослідження; тепер же вони широко застосовуються в різних галузях промисловості, сільського господарства, науки для дослідження процесів, що відбуваються в твердих, рідких і газоподібних тілах, в організмах людей, тварин і рослин [12].

Наведемо деякі методики синтезу сечової кислоти методом мічених атомів.

При синтезі сечової-6- C^{14} кислоти, запропонованому Р.Бентлі та А. Ньюбергером, використовують етиловий ефір ціанооцтової-1- C^{14} кислоти і сечовину: етиловий ефір ціанооцтової кислоти конденсують з сечовиною. Утворений 6-аміноурацил-4- C^{14} нітрують і відновлюють по методу Богерта і Давидсона. Вихід сечової-6- C^{14} кислоти становить 74%. Цей метод синтезу є спрощеним методом Траубе [13].

Отримання сечової-6- C^{14} кислоти за одним із варіантів описаного методу з використанням метилового ефіру ціанооцтової-1- C^{14} кислоти описано Бранденбергером [14].

Далгліш отримав сечову-4- C^{14} кислоту за покращеним варіантом описаного методу: сірчаноокислу сіль 5,6-діаміноурацилу-6- C^{14} розтирають з сечовиною і нагрівають при 180°C протягом 1 год. в запаяній ампулі. Потім суміш промивають водою і розчиняють в

гарячому водному розчині їдкого натру. Розчин фільтрують, додають хлоридну кислоту і відділяють продукт. Вихід сечової-4- C^{14} кислоти за цією методикою синтезу становить 85% [15].

У роботі Канеллакиса [16] описано отримання сечової-2- C^{14} кислоти. Суміш сечовини- C^{14} , метилату калію та метилового спирту кип'ятять зі зворотнім холодильником при постійному перемішуванні протягом 4 год. з розчином етилового естеру ацетамідомалонової кислоти в метиловому спирті.

На сьогодні відомо ще багато інших методик синтезу сечової кислоти із міченими атомами. Отримана таким чином сполука використовується у медицині для виявлення центрів кристалізації сечової кислоти в організмі.

Але те, що український хімік Іван Горбачевський першим у світовій практиці синтезував сечову кислоту, є свідченням наукового таланту вченого. Його вагомий вклад сприяв виробленню знань про біологічну роль сечової кислоти та її походження в організмі. У майбутньому це дало вченому основу для опису теорії утворення сечової кислоти в організмі людини й інших ссавців. Саме він розробив різноманітні методики синтезу сечової кислоти, використовуючи речовини, які містяться у живому організмі (сечовина, амінокислота, гліцин, молочна кислота), тим самим зробивши вагомий вклад у лікування подагри.

ЛІТЕРАТУРА

1. Virsaladze D.K., Tetradze L.O., Dzhavashvili L.V., Esaliia N.G., Tananashvili D.E. Levels of uric acid in serum in patients with metabolic syndrome / D.K. Virsaladze, L.O. Tetradze, L.V. Dzhavashvili, N.G. Esaliia, D.E. Tananashvili // Georgian Med News. Vol. 146. - 2007. - P. 35-37.

2. Гонський Я. // Іван Горбачевсь-

кий у спогадах і листуваннях. // Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 184 с.

3. Liebig J. On the constitution of the urine in the man and carnivorous animals / J. Liebig // The lancet. June. - 1844. - P. 293-296.

4. Головацький І. // Іван Горбачевський (1854–1942): Життєписно-бібліографічний нарис // Львів: НТШ,

1995. – 125 с.

5. Баб'юк Я. Академік АН УРСР
Иван Горбачевський / Я. Баб'юк // Український біохімічний журнал. Т. XXXIV. Вип. 4 – 1962. - С. 633–635.

6. Horbaczewski J. Synthese der Harnsäure / J. Horbaczewski // Sitzungsberichte, der Künstlichez Akademie der Wissengchatren. November. - 1882. - P 2678.

7. Юркевич О. Иван Горбачевський – український вчений світової слави / О. Юркевич // Визвольний шлях. № 6. – 1993. – С. 706–713.

8. Horbaczewski J. Über künstliche Harnsäure und Methylharnsäure / J. Horbaczewski // Monatshefte für Chemie. Mai. - 1885. - P. 356-362.

9. Horbaczewski J., Kanera F. Über den Einfluss von Glycerin, Zucker und Fett auf Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen / J. Horbaczewski, F. Kanera // Monatshefte für Chemie. Marz. - 1886. - P. 105-120.

10. Horbaczewski J. Über eine neue Synthese und die Constitution der Harnsäure / J. Horbaczewski // Monatshefte für Chemie. Marz. - 1887. - P. 201-207.

11. Horbaczewski J. Weitere synthe-

tische Versuche über die Constitution der Harnsäure und Bemerkungen über die Entstehung derselben im Tierkörpern / J. Horbaczewski // Monatshefte für Chemie. Juli. - 1887. - P. 584-593.

12. Дьяченко П. Е. // Применение радиоактивных изотопов // М.: Машгиз, 1958. – 211 с.

13. Bentley R., Neuberger A. The mechanism of the action of uricase / R. Bentley, A. Neuberger // Biochem J. Vol. 52. – 1952. - P. 694-699.

14. Brandenberger H. The oxidation of uric acid to oxonic acid (allantoxanic acid) and its application in tracer studies of uric acid biosynthesis / H. Brandenberger // Biochim. et Biophys. Acta. Vol. 15. N. 1. - 1954.- P.108-116.

15. Dalglish C. E., Neuberger A. The mechanism for the conversions of uric acid into allantoin and glycine / C.E. Dalglish, A. Neuberger // J. Chem. Soc. 1954.- 3407-3414.

16. Canellakis E.S., Cohen P.P. The end-products and intermediates of uric acid oxidation by uricase / E.S. Canellakis, P.P. Cohen // J. Biol. Chem. Vol. 213. - 1955. - P. 385-395.

Бабичук І.В., Шендеровский В.А. Из истории синтеза мочевой кислоты. В статье показано, как была синтезирована мочевая кислота выдающимся, но малоизвестным в настоящее время украинским химиком И. Горбачевским. Рассмотрено роль мочевой кислоты в понимании природы и лечении подагры. Проанализированы современные методы синтеза мочевой кислоты, которые модифицировались по сравнению с методами 19 ст..

Babichuk I. V., Shenderovskiy V.A. From history of uric acid synthesis. The article shows how uric acid was synthesized prominent, but little known nowadays Ukrainian chemist I. Horbachevsky. Considered the role of uric acid in understanding the nature and treatment of gout. Analyzed modern methods of synthesis of uric acid, which were modified in comparison with the methods of the 19th century.