

665. Georg Salomon: Ueber Paraxanthin und Heteroxanthin.

(Eingegangen am 28. December.)

Seit meiner letzten Mittheilung über das Paraxanthin in diesen Berichten (1883, Jahrgang XVI, S. 195) habe ich über denselben Gegenstand eine ausführliche, von mikrophotographischen Abbildungen begleitete Abhandlung¹⁾ veröffentlicht. Ich habe in dieser Arbeit die Präexistenz des Paraxanthins im Harn mit Sicherheit erwiesen und ausserdem, den übereinstimmenden Vorschlägen der Herren A. Pinner²⁾ und E. Fischer³⁾ entsprechend, die vorläufig gewählte Formel $C_{15}H_{17}N_9O_4$ durch die einfachere $C_7H_5N_4O_2$ ersetzt. Danach würde das Paraxanthin als Dimethylxanthin erscheinen und mit dem Theobromin isomer sein.

In Betreff der Darstellung des Paraxanthins habe ich neuerdings insofern einen Fortschritt zu verzeichnen, als es mir gelungen ist, die Substanz schon aus ziemlich geringen Mengen Harn zu gewinnen. Aus 20 L normalem Urin von mässiger Concentration erhielt ich einige Dutzend makroskopischer Krystalle, mit denen sämtliche Reactionen bequem ausgeführt werden konnten.

Meine frühere Beobachtung, dass das Paraxanthin durch Sublimat nicht fällbar ist, habe ich dahin zu ergänzen, dass es nichtsdestoweniger mit Sublimat eine ziemlich schwerlösliche Verbindung eingeht, sobald man einen Ueberschuss des Fällungsmittels zusetzt. Die Paraxanthinlösung trübt sich alsbald und scheidet ein Haufwerk farbloser Prismen aus, die sich bei mässigem Erwärmen durch Verlust von Krystallwasser trüben, bei höherer Temperatur unter theilweiser Zersetzung schmelzen und bei starkem Erhitzen übelriechende ekel-erregende Dämpfe entwickeln. In heissem Wasser löst sich das Paraxanthinquecksilberchlorid leicht. Zusatz von Silbernitrat zur wässrigen Lösung erzeugt einen reichlichen Niederschlag von Chlorsilber, der beim Zufügen von Ammoniak verschwindet und durch ein flockig-gelatinöses Präcipitat von Paraxanthinsilber ersetzt wird. Durch Einleiten von Schwefelwasserstoff und Eindampfen des salzsäurehaltigen Filtrats unter Zusatz von Ammoniak kann man aus dem Paraxanthinquecksilberchlorid das Paraxanthin wiedergewinnen.

Die salzsaure Lösung des Paraxanthins krystallisirt auch bei starker Concentration nur schwer; durch Zusatz von Platinchlorid zu derselben erhält man das gut krystallisirende orangefarbige Paraxanthinplatinchlorid.

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1884, Bd. VII, Supplementheft, S. 63—80.

2) Briefliche Mittheilung.

3) Diese Berichte 1884, Jahrg. XVII H. 3: »Ueber Harnsäure«.

Das fortgesetzte Studium der Xanthinkörper hat mich neuerdings zu einem sehr bemerkenswerthen Ergebniss geführt, nämlich zu der Auf-
 findung noch eines neuen Xanthinkörpers im Harn¹⁾. Dieser Körper, den ich Heteroxanthin nenne, kommt vereint mit dem Xanthin in den rohen Xanthinniederschlägen vor und kann vermöge seiner Schwerlöslichkeit ziemlich leicht daraus isolirt werden. Zum Zweck der Darstellung löst man die amorphen Massen, die man bei der Gewinnung des Paraxanthins als Nebenproduct erhält²⁾, in ziemlich viel ammoniakhaltigem Wasser, filtrirt von etwa ausgeschiedenen aus dem Harn stammenden Resten von Calciumphosphat und Calciumoxalat ab und dampft sehr mässig ein. Nach 24stündigem Stehen haben sich am Boden des Becherglases blättrige Krusten von Heteroxanthin ausgeschieden. Die darüber stehende Flüssigkeit wird abgossen und in ähnlicher Weise wie zuvor behandelt, bis zuletzt die ausgefallenen Massen kaum noch eine Fällung mit Natronlauge geben (vergl. unten). Schliesslich wird die gesammte Ausbeute an Heteroxanthin vereinigt und mit Hülfe von Natronlauge in wenig heissem Wasser gelöst. Nach 24 Stunden ist der grösste Theil des Heteroxanthins in Form grosser Krystallbüschel von Heteroxanthinnatron ausgeschieden, während ein geringer Theil nebst den Resten des Xanthins in Lösung bleibt. Die Krystallmasse wird abgepresst, in Wasser gelöst, die Lösung mit Salzsäure neutralisirt, das sofort pulverig ausgeschiedene Heteroxanthin gewaschen. Zur Entfernung etwa vorhandener Verunreinigungen von Paraxanthin löst man dann die Substanz in Salzsäure, worauf in etwa 48 Stunden das salzsaure Heteroxanthin in grossen farblosen Büscheln anschießt; das sehr leicht lösliche salzsaure Paraxanthin bleibt in der Mutterlauge. Das salzsaure Heteroxanthin zerlegt man durch Eindampfen mit Ammoniak, löst das ausgeschiedene, gut gewaschene Heteroxanthin nochmals in verdünntem Ammoniak, filtrirt von den letzten Spuren ausgefallenen Oxalats ab, dampft langsam ein, bis das Heteroxanthin ausfällt, und wäscht es mit Alkohol und Aether.

Das so dargestellte Heteroxanthin, an Menge etwa 1 g in 1000 L Urin betragend, ist ein weisses amorphes Pulver, das bei langsamerer Ausscheidung auch wohl mohnkornförmige Aggregate bildet und nach längerem Verweilen unter Wasser sich bisweilen in mikroskopische Krystallbüschel umwandelt. Seine chemischen Eigenschaften sind folgende: Das Heteroxanthin ist stickstoffhaltig; mit alkalischer

¹⁾ Vorläufige Notiz in den Verhandlungen der Berliner physiol. Gesellschaft vom 10. Juli 1885 (abgedruckt im Archiv für Physiologie von du Bois-Reymond 1884).

²⁾ Vergl. das Darstellungsverfahren in meiner oben citirten Arbeit (Zeitsch. f. klin. Med., Bd. VII, Supplementheft S. 68).

Bleilösung gekocht bildet es kein Schwefelblei. Beim Erhitzen verflüchtigt es sich, ohne zu schmelzen, unter Entwicklung geringer Mengen von Blausäure. Beim Eindampfen mit Salpetersäure auf dem Wasserbade (Xanthinprobe) bleibt das Heteroxanthin rein weiss; Zufügen von Natronlauge zum Rückstande bringt nur eine Spur röthlicher Verfärbung hervor. Dagegen entsteht bei der Weidel'schen Probe (Eindampfen mit Chlorwasser und Salpetersäure, Hineinbringen in eine Ammoniakatmosphäre) eine prachtvoll rothe, durch Natronlauge in Blau übergehende Färbung. Beim einfachen Eindampfen mit Chlorwasser giebt es eine ähnliche, jedoch schwächere Farbenreaction. — Das Heteroxanthin löst sich sehr schwer in kaltem, viel leichter in heissem Wasser; die Lösung reagirt neutral. In Ammoniak ist es leicht löslich, in Alkohol und in Aether unlöslich. Von salpetersaurem Silber wird es in salpetersaurer und in ammoniakalischer Lösung gefällt. Die Niederschläge lösen sich leicht beim Erwärmen schon in sehr verdünnter Salpetersäure; aus den Lösungen scheiden sich, sofern man sie nicht zu sehr concentrirt hat, sehr gut ausgebildete tafelförmige und prismatische Krystalle von salpetersaurem Silberheteroxanthin aus, aus denen man das Heteroxanthin auf dem gewöhnlichen Wege regeneriren kann. —

Weiterhin werden Fällungen des Heteroxanthins erzeugt durch essigsäures Kupferoxyd (in der Kälte), durch Phosphorwolframsäure, durch Bleiessig und Ammoniak. Pikrinsäure giebt mit der salzsauren Lösung des Heteroxanthins keinen gelbgefärbten Niederschlag. Unter den Verbindungen mit Mineralsäuren zeichnet sich das salzsaure Heteroxanthin durch verhältnissmässige Schwerlöslichkeit und vollkommene Krystallisationsfähigkeit aus. Die Krystalle sind wasserhell, meist in Büscheln angeordnet und erreichen eine Länge von 1 cm. In kaltes Wasser gebracht werden sie sehr bald weiss und undurchsichtig, verlieren ihre Form und zersetzen sich schliesslich vollständig unter Abscheidung von Heteroxanthin; noch schneller geschieht dies beim Erwärmen. — Sublimat fällt, auch in geringer Menge zugesetzt, das Heteroxanthin in Form eines graugelben Niederschlages, der sich bei 12—24stündigem Stehen in rein weisse Krystalldrusen umwandelt. Die Verbindung enthält, wie das analoge Doppelsalz des Paraxanthins, Chlor und kann gleich diesem durch Ammoniak und Silbernitrat unmittelbar in die Silberverbindung übergeführt werden. Durch Zusatz von Platinchlorid zur salzsauren Lösung des Heteroxanthins erhält man ein makroskopisch krystallisirendes Doppelsalz.

Das Heteroxanthin theilt mit dem Paraxanthin die Eigenschaft, mit Natron- resp. Kalilauge schwer lösliche Fällungen zu geben. Zur Anstellung der Reaction löst man am besten salzsaures Heteroxanthin in erwärmter verdünnter Natronlauge. Sehr bald nach dem Erkalten beginnt die Ausscheidung glitzernder Krystalle, unter denen schiefwin-

kelige Tafeln die gewöhnlichste und auffallendste Form darstellen. Die Krystalle lösen sich leicht in Wasser und lassen aus ihrer Lösung beim Neutralisiren das Heteroxanthin sofort als dichten pulverigen Niederschlag fallen. Auf diese Weise erledigen sich die Schwierigkeiten, die mir früher¹⁾ vor Kenntniss des Heteroxanthins das scheinbar wechselnde Verhalten des Paraxanthinnatron verursacht hatte. Paraxanthinnatron liefert beim Neutralisiren die charakteristischen Krystalle des Paraxanthins, Heteroxanthinnatron verhält sich dabei wie soeben beschrieben. Das eigenthümliche mikroskopische Bild der schiefwinkeligen Tafeln, das ich damals irrthümlich dem Paraxanthinnatron vindicirte, gehört ausschliesslich dem Heteroxanthinnatron an.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass wir in dem Heteroxanthin einen neuen, der Xanthingruppe angehörigen, aller Wahrscheinlichkeit nach präexistirenden Bestandtheil des Harnes vor uns haben. Von dem Hypoxanthin, Xanthin und Guanin unterscheidet es sich, abgesehen von zahlreichen anderen Differenzen, schon hinlänglich durch die Natronreaction. Seine Verschiedenheit vom Paraxanthin zeigt sich vor Allem in der Schwerlöslichkeit und amorphen Beschaffenheit der Base selbst; ferner in der verhältnissmässigen Schwerlöslichkeit des salzsauren Salzes und in dem eigenthümlichen Verhalten der Natronverbindung. Dazu kommt noch der negative Ausfall der Pikrinsäurereaction und das Fehlen des für Paraxanthin so charakteristischen Geruches beim Erhitzen.

Die Elementaranalyse hat folgende Werthe ergeben:

1. 0.2150 Heteroxanthin gaben 0.3320 Kohlensäure = 42.07 pCt. Kohlenstoff und 0.0778 Wasser = 4.021 pCt. Wasserstoff.

2. 0.2236 Heteroxanthin gaben 0.3596 Kohlensäure = 43.86 pCt. Kohlenstoff und 0.0876 Wasser = 4.35 pCt. Wasserstoff.

3. 0.1428 Heteroxanthin gaben nach Dumas 41.3 cm Stickstoff bei 16° und 749 mm Druck (= 33.22 pCt. Stickstoff).

4. 0.1510 Heteroxanthin gaben nach Dumas 43.8 cm Stickstoff bei 22.8° und 761 mm Druck (= 32.77 pCt. Stickstoff).

Diese Ergebnisse sind an zwei verschiedenen Präparaten gewonnen worden, von denen das eine den Analysen 1 und 3, das andere den Analysen 2 und 4 zu Grunde gelegt ist. Man kann daraus trotz ihrer unvollkommenen Uebereinstimmung mit Wahrscheinlichkeit die Formel $C_6H_6N_4O_2$ für das Heteroxanthin ableiten.

	Berechnet für $C_6H_6N_4O_2$	Gefunden	
		I.	II.
C	43.37	42.07	43.86 pCt.
H	3.61	4.02	4.35 »
N	33.73	33.22	32.77 »

¹⁾ Zeitschr. f. klin. Med., Bd. VII, Supplementheft S. 74—75.

Der Zusammensetzung nach würde die Formel $C_6H_8N_4O_2$ dem Methylxanthin entsprechen, demselben Körper, dessen Synthese kürzlich Gautier¹⁾ angekündigt hat. Leider hat Gautier über die Reactionen seines Präparates keine Angaben gemacht, so dass sich nicht feststellen lässt, ob er dieselbe Substanz in Händen gehabt hat wie ich.

Falls sich die Formel $C_6H_8N_4O_2$, für das Heteroxanthin bestätigt, würden wir fortan unter den Harnbestandtheilen statt des Xanthins eine homologe Reihe aufzuzählen haben: Xanthin, Methylxanthin und Dimethylxanthin (= Paraxanthin). Zur Begründung dieser Auffassung würde nur noch die jedenfalls ziemlich schwierige Reindarstellung von Xanthin aus dem Harn gefordert werden müssen. Eine Reihe älterer, unter der Bezeichnung »Xanthin aus Harn« aufbewahrter Präparate erwiesen sich mir selbstverständlich als stark mit Heteroxanthin verunreinigt, was bei Xanthin aus Guanin, aus Fleischextract oder aus Pflanzenstoffen niemals der Fall war.

Obige Untersuchungen sind in dem unter Leitung des Hrn. Prof. E. Salkowski stehenden Laboratorium des Berliner pathologischen Institutes ausgeführt worden.

666. Rudolph Fittig: Ueber die Constitution der Carbopyrotritorsäure und der Pyrotritorsäure.

[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität zu Strassburg.]

(Eingegangen am 28. December.)

Vor Kurzem (diese Berichte XVIII, 2526), habe ich über eine zweibasische Säure, $C_8H_8O_5$, berichtet, deren saurer Aethylester durch Condensation von Acetessigäther mit Bernsteinsäure unter Abspaltung von 2 Molekülen Wasser entsteht, und welche mit der Carbopyrotritorsäure isomer, aber nicht identisch, weangleich derselben ausserordentlich ähnlich ist.

Diese Säure, welche ich als Methronsäure²⁾ bezeichnen will, spaltet sich, wie ich in Gemeinschaft mit Hrn. v. Eynern gefunden habe, bei 200—240° glatt in Kohlensäure und eine einbasische Säure,

¹⁾ Compt. rend., T. 98, S. 1523—1526.

²⁾ Zusammengezogen aus der nachher zu begründenden Bezeichnung: Methyltetrylondicarbonsäure.