

des Benzyldisulfids und bei der Analyse die für diese Verbindung berechneten Werthe.

Analyse: Ber. Procente: C 68.3, H 5.7.
Gef. » » 68.06, » 5.81.

Die vom Petroläther nicht gelöste Krystallmasse wird, nachdem sie mehrmals mit Petroläther gewaschen ist, zweimal aus wenig heissem Wasser umkrystallisirt. So erhält man lange farblose Krystalle, welche nach dem Trocknen bei 100° den Schmelzpunkt 168° zeigen, welcher von Wunderlich und Hecht für das Monothiobiuret angegeben ist. Auch durch die Analyse erweist sich diese Substanz identisch mit dem Monothiobiuret.

Analyse: Ber. für $C_2H_5SN_3O$.
Procente: C 20.17, H 4.20, N 35.29, S 26.89, O 13.45.
Gef. » » 20.29, » 4.5, » 34.96, » 26.83.

Endlich zeigt das auf diesem Wege gewonnene Product die von Wunderlich und Hecht angegebene charakteristische Reaction, indem seine wässrige Lösung mit Kupfersulfat den weissen Niederschlag einer Kupferverbindung und auf darauffolgenden Zusatz von Alkali Rothfärbung zeigt.

Freiburg i. Br., April 1895.

Chem. Lab., Abth. der med. Fac. (Prof. Dr. E. Baumann).

221. St. Bondzýnski und R. Gottlieb: Ueber Methyloxanthin, ein Stoffwechselproduct des Theobromins und Coffeíns. (Eingegangen am 25. April; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. E. Täuber.)

Seitdem die nahe chemische Verwandtschaft der Körper der Xanthingruppe unter einander und mit der Harnsäure aufgeklärt ist, hat es weder an synthetisch-chemischen noch an physiologischen Versuchen gefehlt, den directen Uebergang dieser Körper in einander zu erweisen und so die Entstehung der Harnsäure im Organismus der Säugethiere aus den Xanthinkörpern der Zellkerne herzuleiten. Die bisherigen Versuche ergaben aber keineswegs eine Bestätigung dieser Annahme; es scheint vielmehr aus ihnen hervorzugehen, dass die Xanthinkörper im Organismus leicht weiter, wohl bis zu den nächsten Vorstufen des Harnstoffs zerstört werden.

Von diesem Gesichtspunkt aus lag es nahe, das Verhalten der Homologen des Xanthins, des Theobromins und des Coffeíns im Organismus näher zu verfolgen. Unsere Versuche knüpften dabei an

eine Untersuchung des Hrn. cand. med. E. Rost ¹⁾ an, der im hiesigen Institute den Uebergang des unveränderten Coffeins und Theobromins in den Harn der Versuchsthiere und des Menschen quantitativ verfolgte und nachweisen konnte, dass die beiden Basen in weit grösserer Menge im Harne wiedergefunden werden, als aus den früheren Untersuchungen hervorzugehen schien.

Die Versuche ergaben eine völlig unerwartete Umwandlung im Thierkörper.

Versuch A. In einer Versuchsreihe wurden an 3 Kaninchen innerhalb 13 Tagen 27 g Theobromin verfüttert.

Versuch B. In einer zweiten Fütterungsperiode erhielten 4 Kaninchen innerhalb 19 Tagen 52 g Theobromin.

Versuch C. Endlich wurden einem grossen Hunde innerhalb 9 Tagen 24 g Theobromin eingegeben.

Die bei den Versuchen ²⁾ erhaltenen Harnmengen wurden in der gleichen Weise, aber getrennt verarbeitet. Die Untersuchungsmethode bestand in der Fällung des Harns mit Phosphorwolframsäure, der Zersetzung des gut ausgewaschenen Niederschlags mit Barythydrat und Entfernung des überschüssigen Baryts mit Kohlensäure. Eine Probe der zuletzt erhaltenen, concentrirten, wässrigen Lösung, mit viel Ammoniak versetzt, gab eine reichliche Fällung mit Silbernitrat, eine andere dagegen einen reichlichen Niederschlag der Kupferoxydulverbindung. Da die beiden Reactionen dem Theobromin nicht zukommen, so lag unzweifelhaft ein von Theobromin verschiedener Körper vor. Auf die bekannte Fällbarkeit der Xanthinkörper als Kupferoxydulverbindungen hat neuerdings E. Drechsel ³⁾ aufmerksam gemacht und eine sehr sorgfältige Untersuchung der meisten Körper der Xanthinreihe mittels dieser Reaction durch Balke ⁴⁾ veranlasst. Da nach der Beobachtung von Balke Theobromin mit Kupferoxydulsalzen nicht gefällt wird, so war damit die Möglichkeit der Trennung des Umwandlungsproductes von unverändertem Theobromin gegeben.

Zu der wässrigen, noch warmen Lösung wurde eine Lösung von Kupfersulfat und Natriumbisulfat nach einem von Krüger ⁵⁾ in letzter Zeit ausgearbeiteten Verfahren so lange hinzugefügt, als noch

¹⁾ E. Rost. Ueber die Ausscheidung des Coffeins und des Theobromins aus dem Thierkörper. Von der medicin. Facultät Heidelberg 1894 gekrönte Preisschrift.

²⁾ Die beträchtliche Menge des uns zur Verfügung stehenden Theobromins verdanken wir der Freundlichkeit der chemischen Fabrik Knoll & Co. in Ludwigshafen.

³⁾ E. Drechsel, diese Berichte 25, 2454.

⁴⁾ P. Balke. »Zur Kenntniss der Xanthinkörper«. Journ. für prakt. Chem. N. F. Bd. 47.

⁵⁾ Krüger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18, 351.

ein Niederschlag ausfiel und bis die über demselben stehende Flüssigkeit deutlich grün gefärbt war. Der Niederschlag war flockig, anfangs grünlich-weiss, später bräunlich. Nach 2 — 3 Stunden wurde filtrirt, ausgewaschen und der Niederschlag mit einer nicht zu heissen Lösung von Schwefelnatrium zersetzt. Das Filtrat vom Schwefelkupfer wurde mit Essigsäure angesäuert, auf dem Wasserbade so lange erhitzt, bis der Schwefelwasserstoff vollständig vertrieben war, und mit ammoniakalischer Lösung von Silbernitrat gefällt. Es fiel ein weisser, gelatinöser Niederschlag, welcher sich bald schwärzte ¹⁾, ohne dabei eine merkliche Zersetzung zu erleiden, und sich auch leicht filtriren und auswaschen liess.

In Wasser suspendirt und darin erhitzt wird derselbe durch allmählichen Zusatz von Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaction glatt zerlegt. Nach dem Abfiltriren wurde das Chlorsilber noch einige Male mit Wasser ausgekocht, die Filtrate vereinigt und eingedampft. Bei stärkerer Concentration bedeckte sich die Oberfläche der Flüssigkeit mit Krusten und Knollen, die aus strahligen Kugeln oder zu dichten Fächern vereinigten Nadeln bestanden. Das Gewicht der resultirenden, noch nicht gereinigten Substanz war in Versuch A etwa 3 g, in Versuch B 12 g, während aus dem Hundeharn nur 1½ g des Rohpräparates erhalten wurden. Die Präparate A und B wurden auch weiterhin getrennt untersucht. Das Präparat A wurde nach nochmaligem Umfällen mit Silbernitrat und einmaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser der Analyse unterworfen. Die von dem Versuch B gelieferten 12 g Substanz wurden vorher der fractionirten Krystallisation unterworfen. Die erste Krystallisation fiel aus etwa 1000 ccm Lösung, während die letzte aus etwa 1 g Substanz bestand und durch allmähliches Einengen der Mutterlauge (bis auf etwa 80 ccm) unter Trennung einiger Zwischenfractionen erhalten wurde. In der letzten Mutterlauge konnten nicht mehr als 0.1—0.2 g zurrückgeblieben sein.

Die Resultate der Analysen ²⁾ der einzelnen Präparate sind in Folgendem zusammengestellt.

Versuch A (Kaninchenharn) pCt.	Versuch B Fraction a pCt.	(Kaninchenharn) Fraction b pCt.	Fraction c pCt.	Versuch C (Hundeharn) pCt.	Ber. für C ₆ H ₆ N ₄ O ₂ pCt.
C 43.71	C 43.66, 43.57	C 43.23	C 43.21	C 43.66	C 43.37
H 3.95	H 4.06, 4.10	H 3.89	H 3.94	H 4.13	H 3.61
N 33.87, 33.44	N 33.50, 33.64		N 33.94	N 33.39	N 33.73

¹⁾ Eher in Folge der Abspaltung einer geringen Menge gebundenen Schwefels als durch etwaige Zersetzung des Silbersalzes.

²⁾ Zur C- und H-Bestimmung werden Substanzmengen von 0.2 — 0.4 g angewendet, zur N-Bestimmung 0.2 — 0.25 g.

Aus den übereinstimmenden Zahlen ergibt sich die Formel $C_3H_3N_2O$, welche verdoppelt dem Methylxanthin $C_6H_6N_4O_2$ zukommt.

Ferner ist es uns gelungen, einige wohl charakterisirte Metallverbindungen, ein Silbersalz, ein Baryumsalz und ein schön krystallisirendes Natriumsalz der Substanz darzustellen. In Wasser gelöst giebt der neue Xanthinkörper mit Kupferoxydulsalzen eine flockige Fällung, mit ammoniakalischer Silberlösung einen im Ueberschuss von Ammoniak unlöslichen, gelatinösen Niederschlag. Mit Wasser ausgewaschen und im Trockenkasten bei $120--125^{\circ} C.$ bis zum constanten Gewicht getrocknet¹⁾ gab dasselbe bei der Silberbestimmung 52.9 pCt. Ag, während eine dem Xanthinsilber analog zusammengesetzte Silberverbindung des Methylxanthins $C_6H_6N_4O_2 \cdot Ag_2O$ 54.22 pCt. Ag verlangt.

In heisser Natronlauge (im Verhältniss von 2Na auf 1 Mol. Methylxanthin) gelöst, gab der Körper eine Ausscheidung von centimeterlangen Krystallen, rhombische Tafeln und Säulen eines Natriumsalzes. Bei $100--105^{\circ} C.$ bis zur Gewichtscoustanz getrocknet ergaben sie einen Natriumgehalt von 11.95 pCt. Na.

Ber. für $C_6H_5NaN_4O_2$ 12.23 pCt. Na.

Die lufttrocknen Krystalle weisen die Zusammensetzung $C_6H_5NaN_4O_2 + 4H_2O$ auf.

Weiter stellten wir ein Baryumsalz der Substanz dar. Die Lösung des neuen Xanthinderivates in Natronlauge (die Natronlauge wurde frisch aus Natriummetall dargestellt) erstarrt bei Zusatz von Chlorbaryum zu einer Gallerte. Als dieselbe nach dem Abfiltriren und Abpressen in heissem Wasser gelöst wurde, gab die Lösung eine Ausscheidung des Baryumsalzes, die aus zu Kugeln und Rosetten vereinigten Krystallen bestand. Diese Krystalle fielen auch direct aus einer Lösung der Substanz in Barytwasser. Die Baryumbestimmung in einem einmal umkrystallisirten und bei $100--105^{\circ} C.$ getrockneten Präparate ergab 28.73 pCt. Ba.

Ber. für $(C_6H_5N_4O_2)_2 Ba$ 29.34 pCt. Ba.

Es kann demnach keinem Zweifel unterliegen, dass die aus dem Theobrominharn dargestellte Substanz als Methylxanthin anzusprechen ist. Diese Annahme wurde noch durch folgenden Versuch bestätigt, in dem es uns gelang, durch Methylierung des Umwandlungsproductes Coffein zu erhalten. 0.4 g (1 Mol.) bei 130° getrockneten Silbersalzes wurden mit 0.8 ccm Methylalkohol und der berechneten Menge (2 Mol.) Methyljodid zusammengebracht und im zugeschmolzenen Rohre auf $100^{\circ} C.$ erhitzt. Nach 24 Stunden wurde der Inhalt des Röhrchens mit Chloroform ausgezogen; der Rückstand aus Wasser umkrystallisirt

¹⁾ Die über Schwefelsäure staubtrocken gewordene Silberverbindung ergab bei der genannten Temperatur einen nicht unbeträchtlichen Gewichtsverlust.

ergab seidenglänzende, feine Nadeln. Dieselben durch Sublimation gereinigt, schmolzen bei 226°C ., während bei einem Parallelversuch die durch Sublimation des käuflichen Coffeïns erhaltenen Krystalle an unserem Thermometer den Schmelzpunkt 229°C . aufwiesen. Die Krystalle waren in kaltem Wasser leicht löslich, die Lösung zeigte die Weidel'sche Reaction in sehr intensiver Weise und gab keine Fällung mit Kupferoxydulsalzen¹⁾. Wenn auch die geringe Substanzmenge die Ausführung einer Elementaranalyse nicht gestattete, so kann es doch keinem Zweifel unterliegen, dass der aus dem Harn dargestellte Körper in Coffeïn übergeführt worden ist. Damit aber ist seine Zusammensetzung als Methylxanthin erwiesen.

Theobromin wird demnach im thierischen Organismus in Methylxanthin umgewandelt. Wie aus Kaninchenharn und Hundeharn konnten wir auch aus dem Harn des Menschen nach Einnahme von Theobromin einen Körper gewinnen, dessen Eigenschaften mit denen des Methylxanthins vollständig übereinstimmen.

Es erübrigt noch eine kurze Beschreibung des neuen Körpers zu geben. In heissem Wasser gelöst, fällt das Methylxanthin beim Erkalten der Lösung bald in Krusten, bald in Gestalt von mikroskopischen Säulen aus, bald krystallisirt es in halbcentimeterlangen Nadeln. Durchwegs aus solchen Nadeln bestand das Präparat aus Hundeharn. Zuweilen aber, besonders beim raschen Einengen der etwa noch gefärbten Lösung, fiel der Körper auch amorph aus. Ebenso wird er amorph, flockig durch Essigsäure aus seiner Lösung in Alkalien ausgefällt; die Flocken wandeln sich aber bald in Krystalle um. Aus der Lösung in Natronlauge wird Methylxanthin durch Ammoniaksalze wieder ausgefällt. Der Schmelzpunkt der Substanz liegt bis gegen 310°C .; das Schmelzen findet unter Zersetzung und Sublimation statt. 1 g Methylxanthin löst sich in 1592 Theilen Wasser bei 18°C ., in 109 Theilen kochenden Wassers, in 7575 ccm Alkohol absol. bei 17°C . und in 2250 ccm kochenden Alkohols. In Chloroform ist es unlöslich. Das Methylxanthin giebt die Weidel'sche Reaction in sehr intensiver Weise, aber nicht die sogenannte »Xanthinprobe«.

Es bleibt vorläufig dahingestellt, in wie weit die eigenthümliche Abspaltung einer an ein Stickstoffatom gebundenen Methylgruppe eine im Thierkörper verbreitete Erscheinung ist. Jedenfalls findet diese Abspaltung auch beim Coffeïn statt. Denn obgleich unsere Versuche über das Coffeïn noch nicht abgeschlossen sind, haben sie uns doch schon ergeben, dass nach Eingabe von Coffeïn im Harn der Versuchsthiere ein Körper erscheint, der in allen Eigenschaften vollständig mit

¹⁾ Vergl. Balke l. c.

dem Methylxanthin übereinstimmt, dass also auch Coffein im Organismus in Methylxanthin übergeführt wird.

Methylirte Xanthinderivate sind bereits öfters als Bestandtheile des normalen Harns gefunden worden, so insbesondere von Salomon¹⁾ ein Körper von der Zusammensetzung des Methylxanthins (Heteroxanthin). Es fehlt uns an genügenden Beweisen, um die Identität des Heteroxanthins mit unserem Methylxanthin zu behaupten, doch können wir die Vermuthung nicht zurückweisen, dass auch das Heteroxanthin durch Abspaltung der Methylgruppe aus einem höher methylirten Xanthinderivat hervorgeht; dafür spricht der Umstand, dass es nur in äusserst geringer Menge aus dem Harn erhalten wurde, und dass man es niemals als Bestandtheil der Zellkerne neben den bekannten Xanthinkörpern gefunden hat. Seine Muttersubstanz wäre dann wohl in den höher methylirten Xanthinderivaten der Pflanzennahrung zu suchen.

Heidelberg, Pharmakologisches Institut, April 1895.

222. Br. Pawlewski: Ueber die Einwirkung von Phtalylchlorid auf die Nitraniline.

[Eingeg. am 6. Mai; mitgeth. in der Sitzung von Hrn. E. Täuber.]

Die Arbeit von Hrn. N. Dobreff, welche unter obigem Titel im letzten Hefte der Berichte erschienen ist, nöthigt mich zur Veröffentlichung dieser Mittheilung, obgleich ich meine Arbeiten in dieser Richtung nicht als beendet ansehen kann und obwohl meine Resultate nicht vollkommen mit den Resultaten des Hrn. N. Dobreff übereinstimmen.

In meiner Arbeit über die Einwirkung von Phtalylchlorid auf Dinitrodiazoamidobenzole, welche der Redaction der Berichte Ende November 1894 eingesendet wurde, sage ich wörtlich: »Auf Grund der beobachteten Einwirkung von Phtalylchlorid auf Dinitrodiazoamidobenzole lässt sich vermuthen, dass Phtalylchlorid mit Nitranilinen ebenfalls dieselben Nitrophtalanile liefern wird. Der Versuch bestätigt vollkommen, wie ich in Kurzem zeigen werde, diese meine Vermuthung«.

Hinzusetzen muss ich hierbei, dass ich, obwohl meine Arbeit über die Einwirkung von Phtalylchlorid auf Dinitrodiazoamidobenzole der Redaction der Berichte Ende November 1894 überreicht wurde, die Resultate sowohl dieser Arbeit, als auch der Arbeit über die Einwirkung von Phtalylchlorid auf Nitraniline bereits in der zweiten Hälfte des Juni 1894 veröffentlichte, und zwar auf dem »siebenten Congresse der polnischen Aerzte und Naturforscher in Lemberg«, was die

¹⁾ Diese Berichte 18, 3406.