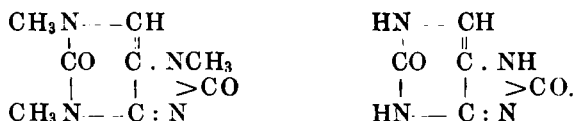


100. **Emil Fischer: Ueber die Constitution des Caffeins, Xanthins, Hypoxanthins und verwandter Basen** <sup>1)</sup>.

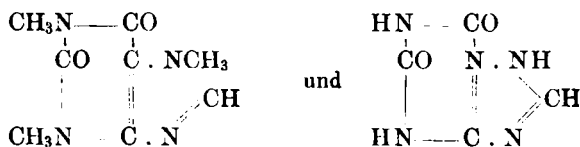
[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 8. März.)

Für das Caffein und Xanthin habe ich vor nunmehr 14 Jahren aus den Resultaten einer grösseren Experimental-Untersuchung folgende Strukturformeln abgeleitet <sup>2)</sup>:

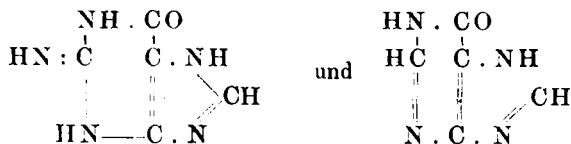


Dieselben standen mit allen damals bekannten Verwandlungen beider Basen in bestem Einklang und sind auch trotz zahlreicher neuer Beobachtungen in der Gruppe der Harnsäure und des Xanthins bisher von keiner Seite bestritten worden. Schon 7 Jahre früher, als die Kenntniss des Caffeins und Xanthins noch ausserordentlich lückenhaft war, hatte Medicus <sup>3)</sup> auf speculativem Wege die recht ähnlichen Formeln



entwickelt.

Er war dabei von der durch ihn aufgestellten Formel der Harnsäure ausgegangen und hatte sich von der damals allgemein verbreiteten Ansicht leiten lassen, dass Harnsäure und Xanthin als gleichzeitige Producte der regressiven Stoffmetamorphose ähnlich constituirt sein müssten. In dieselbe Betrachtung verflocht er noch das Guanin und Hypoxanthin, welche folgende Formeln von ihm erhielten



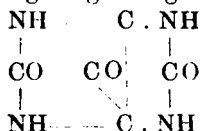
Wie schwach die experimentelle Grundlage für diese Speculationen war, habe ich schon bei einer früheren Gelegenheit hervorgehoben.

<sup>1)</sup> Eine vorläufige Mittheilung über diese Arbeit habe ich im vorigen Jahre auf der Naturforscher-Versammlung zu Frankfurt a. M. gemacht (Verhandlungen derselben und Chemiker-Zeitung 1896, S. 781.) Vergl. ferner Sitzungsberichte der Berliner Akademie 1897, S. 2.

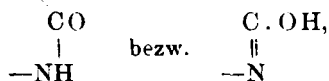
<sup>2)</sup> Ann. d. Chem. 215, 313.

<sup>3)</sup> Ebenda 175, 243–250.

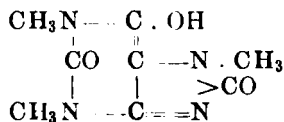
Die von Strecker vermuthete Homologie von Xanthin und Caffein war durch seine Versuche nicht bestätigt worden; sie konnte erst viel später von mir <sup>1)</sup> bewiesen werden. Ferner sind die damals geltenden Angaben über die Bildung von Xanthin einerseits aus Harnsäure, andererseits aus Hypoxanthin in der Folge als unrichtig erkannt worden <sup>2)</sup>. Endlich war die von Medicus gebrauchte Formel der Harnsäure zu jener Zeit so wenig sicher gestellt, dass andere Formeln, insbesondere die von Fittig vorgeschlagene



noch viele Jahre hindurch als mindestens gleichberechtigt angesehen wurden. Durch eine ausführliche Untersuchung der Methylharnsäuren kam ich <sup>1)</sup> später allerdings zu der Ueberzeugung, dass die Formel von Medicus den Vorzug verdiene, und dieselbe hat sich auch bei allen von mir neuerdings studirten Verwandlungen der Harnsäure bewährt. Trotzdem glaubte ich bis vor Kurzem an meinen Formeln des Xanthins und Caffeins festhalten zu müssen, weil mir ein principieller Unterschied zwischen der Structur dieser Basen und der Harnsäure zu bestehen schien. Meine Ansicht gründete sich hauptsächlich auf das verschiedene Verhalten des Hydroxycaffeins und der isomeren Trimethylharnsäuren. Während die letzteren bei weiterer Methylierung sehr leicht in Tetramethylharnsäure übergehen, lieferte das Hydroxycaffein bei der Behandlung des Silbersalzes mit Jodäthyl ausschliesslich Aethoxycaffein, und ebenso konnte bei derselben Operation mit Jodmethyl früher nur die entsprechende Methoxyverbindung isolirt werden. Da nach allen älteren Erfahrungen bei Anwendung des Silbersalzes das Alkyl mit Vorliebe an den Stickstoff geht, so schien der Schluss wohl berechtigt, dass im Hydroxycaffein nicht die Atomgruppe



sondern ein an Kohlenstoff gebundenes Hydroxyl wie in der von mir gebrauchten Formel



<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 215, 311.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 17, 329 und Zeitschr. für physiol. Chem. 6, 428.

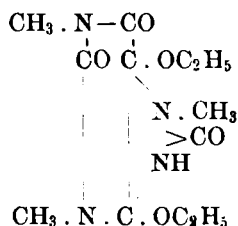
<sup>3)</sup> Diese Berichte 17, 1776.



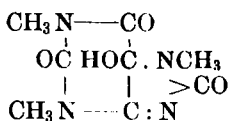
Noch überzeugender ist die Methylierung des Hydroxycaffeins. Bewirkt man dieselbe nicht mit Hülfe des Silbersalzes, sondern nach einem neuen Verfahren, welches auch für die Alkylierung der Harnsäure vortreffliche Dienste leistet, d. h. durch Schütteln der wässrig-alkalischen Lösung mit Jodmethyl, so verwandelt es sich fast vollständig in Tetramethylharnsäure. In Folge dessen wurde auch der ältere Versuch der Alkylierung mit dem Silbersalz wiederholt, und es zeigte sich, dass hier neben Methoxycaffein ebenfalls in kleinerer Menge Tetramethylharnsäure gebildet wird, welche früher wegen ihrer grossen Löslichkeit in Wasser übersehen worden war.

Endlich lässt sich das Hydroxycaffein auch direct aus der Harnsäure durch Methylierung in wässrig-alkalischer Lösung leicht gewinnen, wie ich später in Gemeinschaft mit Hrn. Friedrich Ach zeigen werde.

Die neue Formulierung des Hydroxycaffeins lässt sich auch mit seinen Verwandlungen ohne Schwierigkeit in Einklang bringen. Das Diäthoxyhydroxycaffein erhält jetzt die Formel



Beim Uebergang des letzteren in Apo- und Hypo-Caffein, welcher unter dem Einfluss von starker Salzsäure stattfindet, werden die beiden Aethoxyle abgespalten, wobei vielleicht vorübergehend die Form



entsteht, um sofort weiter unter Verlust von Methylamin in Apo- und Hypocaffein überzugehen. Die früheren Betrachtungen<sup>1)</sup> über die Natur dieser beiden letzten Verbindungen werden demnach durch die veränderte Auffassung des Hydroxycaffeins nicht mehr berührt. Aber aus anderen Gründen muss ich jetzt daran zweifeln, dass ihre Bildung von mir richtig interpretirt worden ist. Die neueren Erfahrungen über Oeffnung und Schliessung von Ringen bei den Verbindungen der Harnsäurereihe lassen nämlich die Deutung zu, dass der

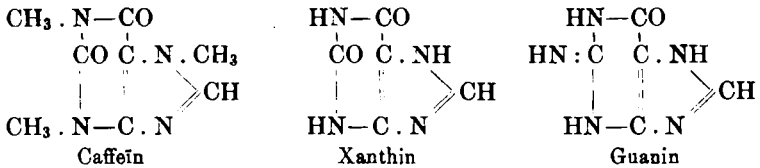
<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 215, 315.

in dem Caffolin und der Hydrocaffursäure angenommene 5-gliedrige Atomcomplex

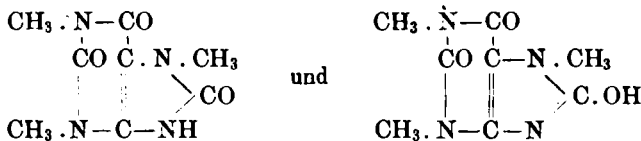


nicht mit dem ursprünglichen Ring des Caffeins identisch ist, sondern erst nachträglich entsteht. In Folge dessen ist es wieder zweifelhaft geworden, welcher von den beiden im Alloxankern des Caffeins befindlichen Methylaminresten beim Uebergang des Diäthoxyhydroxycaffeins in Apo- und Hypocaffein abgespalten wird. Damit verliert insbesondere der ältere Beweis für die Stellung des einen Methyls im Theobromin seine Grundlage.

Die Erkenntniss, dass Hydroxycaffein eine Trimethylharnsäure ist, nöthigt mich auch, die früher benutzten Formeln für Caffein und die verwandten Basen aufzugeben und an ihre Stelle die schon von Medicus vorgeschlagenen Formeln zu setzen.

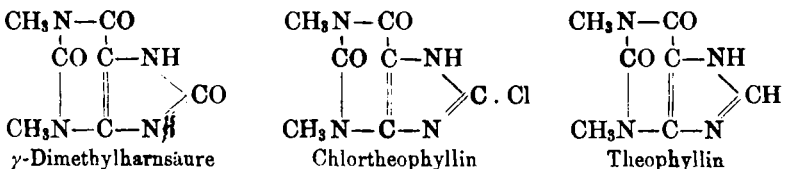


Die Verwandlung des Caffeins in Chlor-, Aethoxy- und Hydroxy-Caffein, sowie die Rückverwandlung des letzteren in Chlorcaffein und Caffein ist dann ebenso leicht zu interpretiren wie beim Gebrauch der früheren Formeln. Selbst der Name Hydroxycaffein lässt sich beibehalten, da seine Reactionen die Annahme der beiden tautomeren Formen



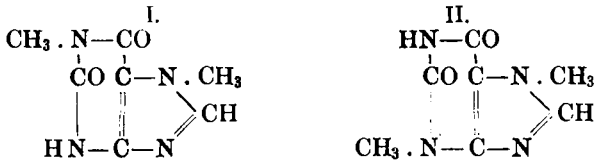
rechtfertigen. Die übrigen Xanthinderivate sind natürlich in ähnlicher Weise zu formuliren.

Für die Synthese des Theophyllins ergibt sich jetzt folgendes einfache Schema

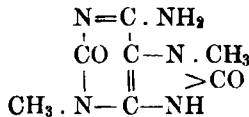


Beim Theobromin, dessen Synthese mir ebenfalls gelungen ist, bleiben die Schlüsse, welche ich bezüglich der Vertheilung der zwei Methylgruppen auf die beiden Ringe früher gezogen habe, zu Recht bestehen.

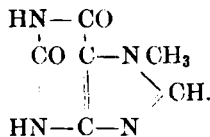
Dagegen ist die Stellung des Methyls im Alloxankern, wie zuvor erwähnt, durch den Abbau der Base nicht sicher zu ermitteln. Es bleibt also zunächst die Wahl zwischen folgenden Formeln



Ich gebe Formel II den Vorzug; denn die Synthese des Theobromins aus der  $\delta$ -Dimethylharnsäure führt über ein Dimethylamindioxyurin, welches im Gegensatz zum Guanin, Dimethylguanin und den entsprechenden Aminodioxyurinen bei der Spaltung durch Chlor kein Methylguanidin liefert und deshalb aller Wahrscheinlichkeit nach die Structur



hat. Obige Formel I würde also nicht dem Theobromin, sondern dem Paraxanthin gehören, in welchem man schon lange ein Dimethylxanthin vermuthet hat, ohne aber den directen Beweis dafür zu besitzen. Ich habe diese Lücke ausgefüllt, einerseits durch Ueberführung der Base in Caffein, andererseits durch ihre künstliche Bereitung aus dem Theobromin. Aus dem letzteren lässt sich nämlich ein Methyl sehr leicht abspalten und an anderer Stelle wieder einfügen, wobei Paraxanthin resultirt. Als Zwischenproduct erhält man auf diesem Wege das einzige bisher bekannte Monomethylxanthin, das sogenannte Heteroxanthin, für welches die Stellung des Methyls durch die Versuche von Krüger und Salomon<sup>1)</sup> bereits festgestellt ist, und welches demnach die Structur hat

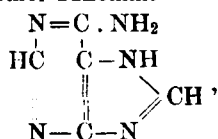


Mit dem Xanthin, welches ich auch synthetisch gewinnen konnte, und dem Guanin nahe verwandt sind Hypoxanthin und das von Kossel entdeckte Adenin. Durch die Untersuchung von Krüger<sup>2)</sup> weiss man, dass sie in Alloxan übergeführt werden können, dass sie

<sup>1)</sup> Z. physiol. Chem. 21, 169.

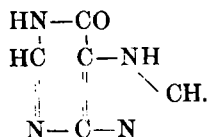
<sup>2)</sup> Ebenda 18, 423.

durch Salzsäure bei höherer Temperatur in ähnlicher Weise wie Xanthin und Harnsäure gespalten werden, und dass endlich das Hypoxanthin zwei durch Alkyl vertretbare Imidwasserstoffe enthält. Trotzdem ist ihre Structur keineswegs klar und vor allen Dingen fehlt bisher die experimentelle Brücke, welche sie mit der Harnsäure direct verbindet. Diese Lücke wird ausgefüllt durch eine Synthese des Adenins aus der Harnsäure, welche ich demnächst ausführlich beschreiben werde, und welche mich zu dem Schlusse führt, dass die Aminogruppe im Alloxanern steht. Anfangs glaubte ich, dass dieselbe ähnlich wie im Guanin als Guanidinrest vorhanden sei, worauf ja auch das gleichzeitige Auftreten der beiden Basen im Organismus hinzudeuten schien. Die nähere Untersuchung hat aber ergeben, dass dem Adenin folgende Formel zukommt



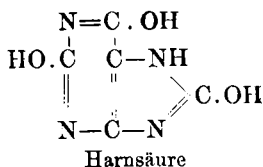
denn das aus dem Dichloradenin entstehende Aminodioxypurin ist total verschieden von der isomeren aus Bromguanin gewonnenen Verbindung (vgl. folgende Mittheil.) und giebt bei der Spaltung durch Chlor kein Guanidin.

Da das Adenin durch salpetrige Säure in Hypoxanthin verwandelt wird, so ergibt sich für letzteres die Formel



Mithin hat auch hier Medicus — aber ich glaube wieder sagen zu dürfen, mehr aus Zufall, als aus bewussten Gründen — das Richtige getroffen.

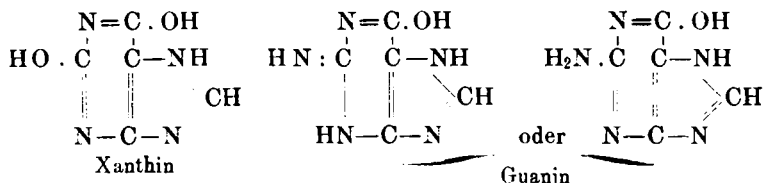
Für alle diese Formeln, soweit sie bewegliche, d. h. durch Metalle substituierbare Wasserstoffatome enthalten, gilt aber dasselbe, was ich zuvor beim Hydroxycaffein oder bei einer früheren Gelegenheit<sup>1)</sup> auch für die Harnsäure gesagt habe; soweit unsere jetzigen Kenntnisse reichen, können sie durch die tautomeren Formen ersetzt werden, z. B.



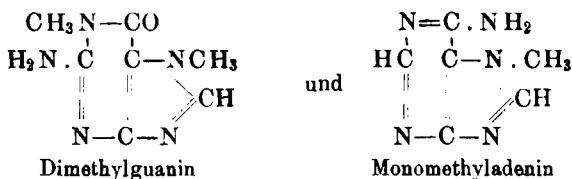
<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 288, 166.

oder eine der verschiedenen Zwischenstufen zwischen dieser und der Formel von Medicus.

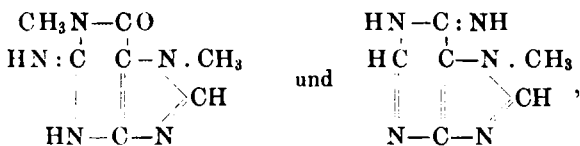
Ferner



Dass die Alkylierung über diesen Punkt nicht entscheiden kann, weiss man aus zahlreichen analogen Fällen und beweist hier speciell noch das Beispiel des Hydroxycaffeins. Dagegen fällt diese Unsicherheit bei den Alkylderivaten selbstverständlich fort, weil man durch Spaltung mit Säuren entscheiden kann, ob das Alkyl an Stickstoff oder Sauerstoff gebunden ist. Der Einfachheit halber werde ich in Zukunft bei den sauerstoffhaltigen Producten stets die Imidformel, dagegen bei den Basen vom Typus des Guanins und Adenins nicht die bisher gebräuchlichen, sondern die tautomeren Formeln mit einer  $\text{NH}_2$ -Gruppe benutzen. Ich thue das einerseits, um dieselben nach der später gebrauchten Nomenclatur bequemer benennen zu können, andererseits aber auch wegen der Beobachtung, dass die auf synthetischem Wege gewonnenen beiden Basen



in Alkalien unlöslich sind; denn man müsste nach allen Erfahrungen in dieser Gruppe das Gegentheil annehmen, wenn die tautomeren Formeln



welche eine  $\text{NH}$ -Gruppe enthalten, richtig wären.

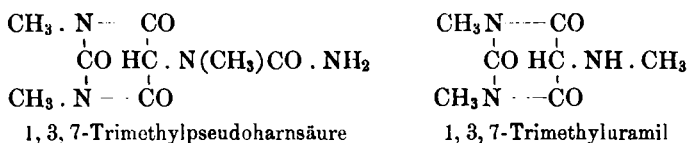
Durch die synthetische Erschliessung der Xanthin- und Hypoxanthin-Reihe ist die Zahl der hierhin gehörigen Verbindungen so ausserordentlich gestiegen, dass die ältere Systematik nicht mehr ausreicht. Ich halte es deshalb für zweckmässig, alle diese Körper ebenso wie



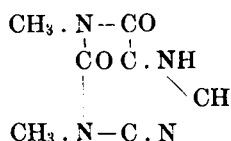


Dieselbe würde jetzt heissen 3,7-Dimethyl-6-amino-2,8-dioxypurin.

Dieselbe Art der Numerirung lässt sich auch auf die Pseudoharnsäuren und die einfachen Derivate des Alloxans ausdehnen, z. B.



Da die alt eingebürgerten Namen Harnsäure, Xanthin, Guanin, Adenin auch in Zukunft gewiss bleiben werden, so scheint es mir nicht überflüssig zu sein, darauf hinzuweisen, dass ihre Derivate nach demselben Princip benannt werden können, z. B.



Theophyllin oder 1,3-Dimethylxanthin.

Besonders nützlich erweist sich diese Nomenclatur bei den zahlreichen Methylharnsäuren, welche bisher durch die nichtssagenden griechischen Buchstaben  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  unterschieden werden mussten.

Die im Vorstehenden kurz dargelegte thatsächliche Erkenntniss, dass Harnsäure, Xanthin, Hypoxanthin und Adenin als nah verwandte Abkömmlinge derselben Grundsubstanz zu betrachten sind, bietet auch für die physiologische Forschung neue Gesichtspunkte dar.

Während die Harnsäure für die meisten Lebewesen ein werthloses Auswurfsproduct ist, hat sich die Ansicht über die Bedeutung der drei übrigen Verbindungen für den Organismus sehr geändert. Durch die ausgezeichneten Versuche von Kossel wissen wir jetzt, dass sie als Bestandtheile der Nucleine höchst wahrscheinlich im Chemismus der Zelle eine wichtige Rolle spielen. Wie sie dort entstehen, ist allerdings noch ganz unklar, aber dass sie, wie man längst vermuthet hat, das Material sind, aus welchem die Harnsäure des Thierleibes entsteht, wird jetzt noch viel wahrscheinlicher, als früher. Wichtiger aber noch erscheint mir der Umstand, dass durch die Synthese diese Producte leicht zugängliche Materialien werden; denn die Methoden sind so einfach, dass sie auch in grösserem Maassstab angewandt werden können. Die physiologische Chemie wird deshalb in nicht allzu ferner Zeit ein reiches Material von Verbindungen dieser Gruppe zu ihrer Verfügung finden und durch das Studium ihrer Verwandlungen im Organismus vielleicht die Möglichkeit gewinnen, Rückschlüsse auf die normale Bildung und Meta-

