III.

Aus dem pharmakol. Institut von Prof. v. Schroeder
in Heidelberg.

Ueber Methylxanthin, ein Stoffwechselproduct des Theobromin und Coffein.

Von

Dr. St. Bondzynski und Dr. R. Gottlieb.

Die Erkenntniss von der nahen chemischen Verwandtschaft der Körper der Xanthinreihe unter einander, besonders aber des Xanthins und Hypoxanthins zur Harnsäure hat für die physiologische Chemie durch die Beziehungen zur Frage der Harnsäurebildung ganz besonderes Interesse erlangt. Eine Reihe sowohl synthetisch-chemischer als physiologischer Untersuchungen wurden hierdurch angeregt, welche das Ziel verfolgten, einen directen Beweis für den Uebergang der Xanthinkörper in Harnsäure zu erbringen und so die Entstehung der Harnsäure im Organismus aufzuklären. Während die synthetische Chemie durch die Ueberführung von Dimethylharnsäure in Theophyllin von Emil Fischer und Ach¹⁾ diesem Ziele in neuester Zeit sehr nahe gekommen ist, haben die physiologischen Versuche bisher keineswegs einen sicheren Beweis für die Vermuthung erbracht, dass auch im Organismus der Säugethiere Harnsäure aus Xanthinkörpern entstehe. Zwar ist es Horbaczewski²⁾ gelungen, ausserhalb des Organismus aus den Nucleinen der Milzzellen Harnsäure zu erhalten, die Versuche im lebenden Thierkörper selbst haben aber keineswegs eindeutige Resultate ergeben (Stadthagen³⁾, Gumlich⁴⁾, Horbaczewski (l. c.), Richter⁵⁾). Vielmehr scheint aus diesen Untersuchungen hervorzugehen, dass die Xanthinkörper dem Organismus

1) Berichte d. kgl. Akademie zu Berlin 1895.

2) Monatshefte für Chemie. Bd. X. S. 624.

3) Virchow's Archiv. Bd. CIX. S. 390.

4) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. XVIII. S. 508.

5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVII. S. 290.

einverleibt leicht weiter, vielleicht bis zu den nächsten Vorstufen des Harnstoffs zerstört werden.

Diese Gesichtspunkte haben uns die Anregung gegeben das Verhalten der Homologen des Xanthins, des Theobromins und Coffeins im Organismus einer näheren Untersuchung zu unterziehen. Doch haben die Versuche zu einem völlig unerwarteten Resultate geführt.

Unsere Versuche knüpften an die im hiesigen Institute von Herrn Cand. med. E. Rost¹⁾ ausgeführte Untersuchung über die Ausscheidung von Coffein und Theobromin aus dem Organismus an. Diese mit verlässlichen Methoden ausgeführten quantitativen Bestimmungen der beiden Xanthinderivate im Harn hatten ergeben, dass ein bedeutend grösserer Antheil von Coffein und Theobromin der Zerstörung im Organismus entgeht und unverändert im Harn wieder erscheint, als man nach früheren Untersuchungen allgemein angenommen hatte. Auch in Bezug auf die vorhandene Literatur über die Ausscheidung der beiden Substanzen und die spärlichen, hauptsächlich negativen Angaben über die Form, in der sie nach ihrer Zerstörung den Organismus verlassen, dürfen wir auf die nachfolgende Abhandlung von E. Rost hinweisen.

Zur Darstellung des Umwandlungsproductes des Theobromins führten wir zwei Versuchsreihen an Kaninchen und eine am Hunde aus.

Versuch A. 3 Kaninchen erhielten mittelst Schlundsonde innerhalb 13 Tagen im Ganzen 27 g Theobromin anfangs in täglichen Gaben von 0,5 g, später von 1 g in Emulsion mit etwas Gummi arabicum. Die während des Versuches gelieferte Harnmenge betrug 11,500 ccm.

Versuch B. In einer zweiten Fütterungsperiode wurden in gleicher Weise 52 g Theobromin in 19 Tagen an 4 Kaninchen verfüttert. Die Harnmenge betrug 16 Liter.

Versuch C. Endlich wurden einem grossen Hunde innerhalb 9 Tagen 24 g Theobromin mit Fleisch gegeben und die während der Versuchszeit gelassene Harnmenge von 6355 ccm in Verarbeitung genommen.

Während die einmalige Gabe von 1 g Theobromin von Kaninchen mittlerer Grösse nicht ohne Weiteres vertragen wird, trat nach einigen Tagen bei Gaben von 0,5 g so weit Gewöhnung an das Theobromin ein, dass die tägliche Gabe nun auf 1 g gesteigert werden konnte, ohne dass eine acute Vergiftung eintrat. Oefters gingen die Thiere aber dennoch nach längerer Versuchsperiode unter Abnahme der Fresslust und chronischer Abmagerung zu Grunde.

Das verfütterte Präparat von Theobromin wurde vorher durch

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

Stickstoffbestimmung auf seine Reinheit geprüft; die Bestimmung ergab 31,28 Proc. statt des berechneten 31,11 Proc. N.

Die in den drei Versuchsreihen erhaltenen Harnmengen wurden in der gleichen Weise aber getrennt verarbeitet. Die Untersuchungsmethode bestand in der Fällung des Harns mit Phosphorwolframsäure, Zersetzung des gut ausgewaschenen Niederschlages mit Barythydrat und Ausfällung des Barytüberschusses mit Kohlensäure. Die barytfreie wässrige Lösung wurde dann auf dem Wasserbade zur Trockne abgedampft. Sie gab einen braunen, hygroskopischen, in Wasser leicht löslichen Rückstand. Derselbe wurde mit wenig Wasser gelöst und dabei von einer geringen Trübung (Baryumcarbonat) abfiltrirt. Eine kleine Probe der erhaltenen Lösung mit viel Ammoniak versetzt gab eine reichliche Fällung mit Silbernitrat, eine andere Probe einen reichlichen Niederschlag der Kupferoxydulverbindung. Da die beiden Reactionen dem Theobromin nicht zukommen, so lag unzweifelhaft ein vom Theobromin verschiedener Körper vor.

Auf die bekannte Fällbarkeit der Xanthinkörper als Kupferoxydulverbindungen hat neuerdings E. Drechsel¹⁾ aufmerksam gemacht und eine sehr sorgfältige Untersuchung der meisten Körper dieser Reihe durch Balke²⁾ veranlasst. Da nach der Beobachtung von P. Balke Theobromin mit Kupferoxydulverbindungen 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 M. Krüger³⁾ in letzter Zeit ausgearbeiteten Verfahren so lange hinzugefügt, bis kein Niederschlag mehr ausfiel und die darüber stehende Flüssigkeit deutlich grün gefärbt war. Der Niederschlag war flockig, anfangs grünlich-weiss, später bräunlich. Nach 2—3 Stunden wurde derselbe filtrirt, ausgewaschen und mit einer nicht zu heissen Lösung von krystallisirtem Schwefelnatrium zerlegt. Das Filtrat vom Schwefelkupfer wurde mit Essigsäure angesäuert. Wenn die Lösung nicht zu verdünnt war, so fiel dadurch ein amorpher Niederschlag aus, der durch Kochen gelöst werden konnte. Die wässrige Lösung wurde weiter so lange erbitzt, bis aller Schwefelwasserstoff vertrieben war und endlich mit ammoniakalischer Lösung von Silbernitrat gefällt. Es fiel ein weisser, gelatinöser Niederschlag, welcher sich bald

1) Berichte der deutschen chem. Ges. Bd. XXV. S. 2454.

2) Journal f. prakt. Chemie. N. F. Bd. XLVII. S. 537.

3) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XVIII. S. 351.

schwärzte¹⁾ ohne aber dabei eine merkliche Zersetzung zu erleiden, und sich auch gut filtriren und auswaschen liess.

Der Silberniederschlag wird dann in Wasser suspendirt und in der Hitze durch Salzsäure zerlegt. Beim allmählichen Zusatz von verdünnter Salzsäure ballen sich die leichten Flocken zusammen und, wenn nach einigem Erhitzen die Reaction der Lösung deutlich sauer bleibt, besteht der am Boden des Gefässes sich ansammelnde, schwere Niederschlag nur aus Chlorsilber. 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 strahlig zusammengesetzten Kugeln oder aus zu dichten Fächern vereinigten Nadeln bestanden. Das Gewicht der resultirenden, noch nicht gereinigten Substanz war im Versuch A etwa 3 g, in Versuch B 12 g, während aus dem Hundeharn nur 1,5 g des Rohpräparats erhalten wurden. Die Präparate A und B wurden auch weiterhin getrennt untersucht. In dem Präparate A wurden nach nochmaligem Umfällen mit Silbernitrat und einmaligem Umkrystallisiren die Analysen ausgeführt. Die aus Versuch B erhaltenen 12 g Substanz wurden zuerst der fractionirten Krystallisation unterworfen. Die erste Krystallfraction 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 Substanz zurückgeblieben sein.

Elementaranalysen des Umwandlungsproductes.

Präparat aus Versuch A.

1. 0,2048 g Substanz ergaben 0,3286 g CO₂ und 0,0729 g H₂O entsprechend 43,71 Proc. C und 3,95 Proc. H.

2. 0,1554 g Substanz ergaben 43,8 ccm N bei 11,8° C. und 760 mm Barometerstand entsprechend 33,46 Proc. N.

3. 0,1751 g Substanz ergaben 0,4113 g Pt entsprechend 33,87 Proc. N (nach Will-Warrentropp).

Präparat aus Versuch B.

Fraction a.

1. 0,2873 g Substanz ergaben 0,4612 g CO₂ und 0,1050 g H₂O entsprechend 43,66 Proc. C und 4,06 Proc. H.

1) Eher infolge von Abspaltung einer geringen Menge gebundenen Schwefels als durch eine Zersetzung des Silbersalzes.

2. 0,3262 g Substanz ergaben 0,5212 g CO₂ und 0,1206 g H₂O entsprechend 43,57 Proc. C und 4,10 Proc. H.

3. 0,2261 g Substanz gaben 0,5254 g Pt entsprechend 33,50 Proc. N (Will-Warrentrapp).

4. 0,2153 g Substanz gaben 0,5024 g Pt entsprechend 33,64 Proc. N (Will-Warrentrapp).

Fraction b.

1. 0,2698 g Substanz ergaben 0,4277 g CO₂ und 0,0950 g H₂O entsprechend 43,23 Proc. C und 3,89 Proc. H.

Fraction c.

1. 0,3023 g Substanz ergaben 0,4806 g CO₂ und 0,1078 g H₂O entsprechend 43,21 Proc. C und 3,94 Proc. H.

2. 0,2106 g Substanz ergaben 0,4958 g Pt entsprechend 33,94 Proc. N.

Präparat aus Versuch C.

1. 0,2419 g Substanz ergaben 0,3873 g CO₂ und 0,0900 g H₂O entsprechend 43,66 Proc. C und 4,13 Proc. H.

2. 0,2022 g Substanz ergaben 0,4684 g Pt entsprechend 33,39 Proc. N.

In folgender Tabelle sind die Resultate der Elementaranalysen der einzelnen Präparate übersichtlich zusammengestellt:

	Versuch A Kanin- chenharn in Proc.	Versuch B Kaninchenharn in Proc.			Versuch C Hunde- harn- in Proc.	Mittel aus den Analysen	Berechnet für C ₆ H ₆ N ₄ O ₂
		Fraction a	b	c			
C	43,71	43,57	43,66	43,23	43,21	43,66	43,37
H	3,95	4,10	4,06	3,89	3,94	4,13	3,61
N	33,87	33,64	33,50		33,94	33,39	33,73

Aus den übereinstimmenden Zahlen ergibt sich die Formel C₃H₃N₂O, welche verdoppelt dem Methylxanthin C₆H₆N₄O₂ zukommt.

Eine Bestätigung der Annahme, dass die Formel mit 6 Kohlenstoffatomen die richtige sei, suchten wir zuerst durch die Moleculargewichtsbestimmung der Substanz zu erlangen. Bei der Schwerlöslichkeit der Substanz in den üblichen Lösungsmitteln bereitete dieselbe aber grosse Schwierigkeiten. Wir sind Herrn Prof. Auwers für seine freundlichen Rathschläge bei diesen Versuchen zu grossem Danke verpflichtet. Als das beste von den anwendbaren Lösungsmitteln erwies sich für das Umwandlungsproduct noch das Phenol. Doch musste erst durch Vorversuche ermittelt werden, ob die Xanthinkörper in diesem Lösungsmittel bei der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung normale Werthe ergeben. Wir erhielten für Coffein, das in Phenol bei 45° C. fast zerfliesslich ist, die Werthe 186 und 190 (statt des berechneten Moleculargewichts 194); für Theobromin,

das gleichfalls von Phenol sehr leicht, wenn auch schwieriger als Coffein gelöst wird, ergab sich 186 und 180 (statt des Berechn. 180). Während diese Körper demnach normale Werthe bei der Moleculargewichtsbestimmung nach der Methode der Gefrierpunkterniedrigung ergeben, gelangten wir bei dem viel schwerer löslichen Umwandlungsproducte — dasselbe löst sich nicht ganz 2 Proc. in Phenol bei 45° C. —, nicht zum Ziele. Es ergaben die Bestimmungen vielmehr weit auseinanderliegende Werthe (268 und 98 statt des für Methylxanthin berechneten Werthes 166).

Dagegen ist es uns gelungen einige wohl charakterisirte Metallverbindungen darzustellen und durch ihre Analyse die Annahme eines Methylxanthin zu erhärten. Wir haben ein Silbersalz, ein Baryumsalz und ein schön krystallisirendes Natronsalz der Substanz dargestellt.

Silbersalz. In Wasser gelöst giebt der neue Xanthinkörper mit Kupferoxydulsalzen eine flockige Fällung, mit ammoniakalischer Silberlösung einen im Ueberschuss von Ammoniak unlöslichen gelatinösen Niederschlag. Der Letztere gab mit Wasser gut ausgewaschen und anfangs über Schwefelsäure ¹⁾, darauf bei 120—125° C. bis zum constanten Gewicht getrocknet bei einer Silberbestimmung

0,3166 g Substanz ergaben 0,1676 g Ag entsprechend **52,9** Proc. Ag während eine dem Xanthinsilber analog zusammengesetzte Silberverbindung des Methylxanthins $C_6H_6N_4O_2 \cdot Ag_2O$ **54,22** Proc. Ag verlangt. Diese Abweichung des gefundenen Werthes von dem berechneten geht zwar über die Fehlergrenzen hinaus, erklärt sich aber durch die Beobachtung, die auch bei vielen anderen Xanthinkörpern gemacht wurde, dass ihre Silberverbindungen ein oder zwei Moleküle Wasser sehr hartnäckig zurückzuhalten im Stande sind und dasselbe erst bei anhaltendem Trocknen bei Temperaturen von 130 oder 140° C. verlieren. Eine geringe Schwärzung der Silberverbindung hat uns abgehalten sie höher zu erhitzen.

Natronsalz. In heisser Natronlauge (im Verhältniss von zwei Na auf ein Molecul Methylxanthin) gelöst, gab der Körper eine Ausscheidung von centimeterlangen Krystallen, rhombische Tafeln und Säulen eines Natriumsalzes. Die Krystalle verwitterten beim Aufbewahren über Schwefelsäure. Lufttrocken gewogen zeigten sie nach dem Trocknen bei 100—105° C. eine beträchtliche Gewichtsabnahme. Bis zur Gewichtsconstanz getrocknet ergaben bei der Natriumbestimmung

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

0,2384 g Substanz ergaben 0,0879 g Na_2SO_4 entsprechend **11,95** Proc. Na
anstatt des für $\text{C}_6\text{H}_5\text{NaN}_4\text{O}_2$ Berechneten **12,23** Proc. Na.

Die lufttrockenen Krystalle weisen die Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_5\text{NaN}_4\text{O}_2 + 4\text{H}_2\text{O}$ auf.

Baryumsalz. Weiters 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 bis 105° C. getrockneten Präparate ergab in

0,1883 g Substanz 0,0778 g BaCO_3 entsprechend **28,73** Proc. Ba
anstatt des für $(\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_4\text{O}_2)_2\text{Ba}$ Berechneten . . . **29,34** Proc. Ba.

Es kann demnach keinem Zweifel unterliegen, dass die aus dem Theobrominharn dargestellte Substanz als Methylxanthin anzusprechen ist. Mit dieser Annahme stimmen auch die Löslichkeitsverhältnisse der Substanz gut überein, da die Löslichkeit in Wasser, Alkohol und Chloroform dem Umwandlungsproducte unter den Xanthinderivaten die Stellung zwischen dem Theobromin einerseits und dem Xanthin andererseits anweist. Die Bestimmung der Löslichkeit ergab, dass sich lösen

1 g	der Substanz	in	1592 ccm	Wasser	bei	18° C.
1 g	=	=	=	109 ccm	=	= Siedetemperatur
1 g	=	=	=	7575 ccm	Alkohol absolutus	bei 17° C.
1 g	=	=	=	2250 ccm	=	= Siedetemperatur

Chloroform nimmt die reine Substanz nicht nachweisbar auf. In verunreinigtem Zustande dagegen löst sie sich ein wenig in Chloroform, aber auch dann bedeutend schwieriger als Theobromin.¹⁾

Endlich wurde die Annahme, dass wir ein Methylxanthin vor uns hatten, noch durch folgenden Versuch bestätigt, in dem es uns gelang durch Methylierung des Umwandlungsproductes Coffein zu erhalten.

0,4 g (1 Mol.) bei 130° C. getrockneten Silbersalzes wurden mit 0,8 ccm Methylalkohol und der berechneten Menge (2 Mol.) Methyl-

1) So gelingt es bei richtiger Unterbrechung der Extraction mit Chloroform aus einem beide Substanzen enthaltenden Harnrückstande, das Theobromin von seinem Umwandlungsproducte einigermaassen zu trennen.

jodid zusammengebracht und im zugeschmolzenen Rohre auf 100° C. erhitzt. Schon nach einer Stunde war die Silberverbindung deutlich verändert. Nach 24 Stunden wurde der Inhalt der Röhre mit heissem Chloroform ausgezogen, der Chloroformauszug verdunstet. Er hinterliess einen Rückstand von einigen Centigramm, der nochmals in wenig kaltem Chloroform gelöst und daraus zurückgewonnen wurde; nun wurde mit wenigen Tropfen Wasser gelöst und die Lösung der freien Verdunstung überlassen. Bald bedeckte sich der Boden des Krystallisationssschälchens mit einem Beschlag von seideglänzenden Nadeln. Dieselben liessen sich ohne Zersetzung leicht sublimiren. Die durch Sublimation gereinigten Krystalle schmolzen bei 226° C., während ein Parallelversuch für die durch Sublimation aus dem käuflichen Coffein erhaltenen Krystalle an unserem Thermometer den Schmelzpunkt 229° C. ergab. Die Krystalle waren in kaltem Wasser leicht löslich; die Lösung zeigte die Weidel'sche Reaction in sehr intensiver Weise und gab keine Fällung mit Kupferoxydulsalzen. Dieser negative Ausfall der Kupferoxydulprobe kennzeichnet das Coffein wie das Theobromin unter allen anderen Xanthinkörpern (Balke l. c.) und unterscheidet es auch scharf von dem Methylxanthin.

Wenn auch die geringe Substanzmenge die Ausführung einer Elementaranalyse nicht gestattete, so kann es doch nach Krystallform und Löslichkeit, nach Schmelzpunktsbestimmung und Reactionen keinem Zweifel unterliegen, dass der aus dem Harn erhaltene Körper in Coffein 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 Harne des Menschen nach Einnahme von Theobromin einen Körper gewinnen, dessen Eigenschaften mit denen des Methylxanthins vollständig übereinstimmen.

Es erübrigt uns 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 kürzeren oder längeren mikroskopischen Säulen aus, bald krystallisirt es in halbcentimeterlangen Nadeln. Durchwegs aus solchen Nadeln bestand das Präparat aus Hundeharn. Zuweilen aber, besonders bei raschem Einengen der etwa noch gefärbten, verunreinigten 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 Ammoniaksalz wieder ausgefällt. Der Schmelzpunkt der Substanz liegt bis gegen 310° C.; das Schmelzen findet unter Zersetzung und Sublimation statt. Die Bestimmungen der Löslichkeit des Körpers in Wasser, Alkohol und Chloroform sind bereits oben angeführt.

Das Methylxanthin giebt die Weidel'sche Reaction sehr intensiv, nicht aber die sogenannte „Xanthinprobe“. Von den Metallverbindungen der Substanz haben wir bereits gesprochen; mit Säuren salzartige Verbindungen einzugehen, scheint der Körper keine Neigung zu haben. Die Salzsäure verliert er wenigstens schon bei Wasserbadtemperatur vollständig.

Es entsteht weiter die Frage, ein wie grosser Antheil des Theobromins im Thierkörper in Methylxanthin übergeht. Dass es kein unbeträchtlicher Theil sei, liessen schon die Ausbeuten an Methylxanthin vermuthen, die wir in unseren Versuchen besonders in Versuch B erhielten. Noch besser geht dies aber aus Bestimmungen hervor, die wir zur Beantwortung dieser Frage ausführten. Die 48stündige Harnmenge von Kaninchen wurde durch Abdrücken abgegrenzt und mehrmals der Untersuchung auf Xanthinkörper in der bei der Darstellung des Methylxanthins beschriebenen Weise unterworfen. Die nach der Zersetzung der Phosphorwolframsäureniederschläge erhaltene barytfreie Lösung wurde eingengt und in einem Messkölbchen auf 200 ccm gebracht. Je 100 ccm der Lösung wurden nun einerseits mit ammoniakalischer Silberlösung, andererseits mit der erwähnten Kupferoxydulsalzlösung gefällt; in beiden Niederschlägen wurde nach vollständigem Auswaschen der Stickstoff bestimmt. Es ergab sich durch diese mehrtägigen Bestimmungen, dass in Form von Xanthinkörpern in der 24stündigen Harnmenge des Kaninchens 1 mg Stickstoff ausgeschieden wird. Wurde nun der 48stündige Harn nach Theobrominfütterung in gleicher Weise behandelt und die N-Bestimmung in den Niederschlägen ausgeführt, so entsprach die Stickstoffzunahme in dem Kupferoxydulniederschlag dem ausgeschiedenen Methylxanthin, die Stickstoffzunahme in dem nach Vertreiben des Ammoniaks ausgefallenen Silberniederschlag aber der Summe von Theobromin und Methylxanthin. Aus diesen Zahlen liess sich die Menge des ausgeschiedenen Theobromins und Methylxanthins berechnen. Ein solcher Versuch ergab nun, dass von dem verfütterten Theobromin (1,5 g) in den darauffolgenden 48 Stunden 19 Proc. Theobromin unverändert im Harne wiedererschienen, während 24,6 Proc. zu Methylxanthin umgewandelt waren.

Methylxanthin ist auch wohl das einzige den ungespaltenen

Xanthinkern noch enthaltende Umwandlungsproduct des Theobromins, denn die nach Verfütterung von 52 g Theobromin (Versuch B) erhaltenen 12 g Substanz bestanden bis auf einen geringen Rest von 0,1—0,2 g, der nicht näher untersucht wurde, aus diesem Körper. Xanthin trat aber nicht auf.

Es bleibt vorläufig dahingestellt, in wie weit die eigenthümliche Abspaltung einer an ein Stickstoffatom gebundenen Methylgruppe eine im Thierorganismus verbreitete Erscheinung ist. Jedenfalls findet diese Abspaltung auch beim Coffein statt. Denn obgleich unsere Versuche über das Coffein noch nicht abgeschlossen sind, haben sie uns doch schon ergeben, dass nach Eingabe von Coffein im Harn der Versuchsthiere ein Körper erscheint, der in allen Eigenschaften vollständig mit dem Methylxanthin übereinstimmt, dass also auch Coffein im Organismus in Methylxanthin übergeführt wird. Doch erscheint von Coffein ein procentisch geringerer Antheil als Methylxanthin wieder als von Theobromin. Ob das Coffein bei dieser Umwandlung in Methylxanthin auch von der Vorstufe eines Dimethylxanthins begleitet ist, können wir noch nicht mit Bestimmtheit angeben; wir sind mit Versuchen beschäftigt, die darüber Aufschluss geben sollen.

Der Uebergang von Theobromin und Coffein in Methylxanthin bildet ein Gegenstück zu der höchst interessanten von Hofmeister nachgewiesenen Umwandlung der Tellur- und Selensalze in Methyltellurid und Methylselenid¹⁾, besonders aber zu der von His²⁾ beobachteten Umwandlung des Pyridins in Methylpyridin.

Methylirte Xanthinderivate sind nun auch als Bestandtheile des normalen Harns gefunden worden. Zuerst hat Thudichum³⁾ ein solches unter dem Namen Urotheobromin beschrieben. Später wurde von G. Salomon⁴⁾ ein von ihm als Paraxanthin benanntes Dimethylxanthin im Harn gefunden und näher gekennzeichnet, ein wohl mit Urotheobromin identischer Körper. Ferner wurde von Salomon⁵⁾ aus Menschen- und Hundeharn ein Körper von der Zusammensetzung des Methylxanthins erhalten und Heteroxanthin genannt. Neuerdings wurde dasselbe auch von Balke (l. c.) nach Salomon's Methode aus dem Harn eines Leukämie-Patienten dargestellt und seine Zusammensetzung als mit Methylxanthin übereinstimmend bestätigt. Dass

1) F. Hofmeister, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 198.

2) Ebenda. Bd. XXII. S. 253.

3) Compt. rend. CVI. p. 1803.

4) Archiv f. Anat. u. Phys. 1882. S. 426.

5) Berichte d. deutsch. chem. Ges. Bd. XVIII. S. 3406.

auch diese genannten Körper als secundäre Umwandlungsproducte im thierischen Organismus entstehen, dafür spricht der Umstand, dass sie nur in äusserst geringen Mengen aus dem Harn erhalten wurden, und dass man sie niemals als Bestandtheile der Zellkerne neben den bekannten Xanthinkörpern gefunden hat. 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 methyilirten Xanthinderivat hervorgeht, das mit der Pflanzennahrung in den Organismus gelangt. Dadurch würde sich vielleicht der Befund des Heteroxanthin im Harn erklären.¹⁾

Nachdem wir das Methylxanthin als ein Umwandlungsproduct von Coffein und Theobromin im Organismus genügend chemisch charakterisirt zu haben glauben, wird es nunmehr von Interesse sein die Beziehungen dieses Umwandlungsproducts zur diuretischen Wirkung der Muskelsubstanzen und sein sonstiges physiologisches Verhalten festzustellen.

Heidelberg, Mai 1895.

1) G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XI. Dem Versuch am Hunde entnehmen wir, dass die Nahrung „aus Fleisch und Gemüse bestand.“