

## Analyse des Allanits:

SiO <sub>2</sub> . . . . .	29.21
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> . . . . .	30.33
Gesammtceriterden . . . . .	25.06
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> . . . . .	12.20
CaO . . . . .	3.69
	<hr/> 100.49

Um obige Resultate vergleichen zu können, stellen wir in der folgenden Tabelle den Gehalt der untersuchten Mineralien an den Didymoxyden übersichtlich zusammen:

	Orthit		Cerit
	Ural	Texas	Schweden
Nd <sub>2</sub> O <sub>3</sub> . . . . .	3.41 pCt.	4.76 pCt.	16.49 pCt.
Pr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> . . . . .	1.81 »	2.31 »	8.45 »

Wie man sieht, ist das Verhältniss von Neodym zu Praseodym ein fast ganz constantes; es beträgt 2 : 1, die Abweichungen liegen innerhalb der Beobachtungsfehler. Gewiss ein höchst merkwürdiges Resultat, dass in den natürlichen Vorkommnissen auf zwei Atome des einen immer genau ein Atom des anderen Elementes kommt, während die beiden Körper einander doch so ähnlich sind, dass sämtliche bekannte Salze lückenlose Reihen von Mischkrystallen liefern. Unwillkürlich führt uns dies auf Speculationen über die Genesis unserer Elemente; wenn zur Entstehung derselben in der Natur, wie man aus ihrer Seltenheit wohl schliessen mag, ganz bestimmte und eigenartige Bedingungen nöthig waren, so muss auch das Verhältniss, in welchem sie gebildet wurden, ein nahezu constantes sein. Doch ist das Beobachtungsmaterial über die seltenen Erden noch ein zu dürftiges und vielfach zu unsicheres, als dass wir hier auf derartige Gedanken weiter eingehen könnten.

#### 417. M. Krüger und P. Schmidt. Ueber das Verhalten von Theobromin, Paraxanthin und 3-Methylxanthin im Organismus.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Institutes zu Berlin.)

[Eingegangen am 13. October.]

Die im Ferienhefte der »Berichte« veröffentlichte Mittheilung von Albanese, in welcher nachgewiesen wird, dass das nach Verfütterung von Caffein am Hunde erhaltene Monomethylxanthin nicht, wie ursprünglich vom Autor angenommen war, Heteroxanthin (7-Methylxanthin), sondern 3-Methylxanthin war, nöthigt uns, in einer vorläufigen Notiz die Resultate von Untersuchungen mitzuthellen, welche zwar schon im Sommersemester 1898 ausgeführt sind, aber aus bestimmten Gründen erst späterhin veröffentlicht werden sollten.

Bondzyński und Gottlieb<sup>1)</sup> haben nach Verfütterung von Theobromin an Hunde, Kaninchen und Menschen, ebenso nach Verabreichung von Caffein ein Monomethylxanthin erhalten, welches später mit Heteroxanthin identificirt wurde. Obwohl die genannten Autoren zweifellos Heteroxanthin in Händen gehabt haben, was die zur Bildung von Sarkosin<sup>2)</sup> führende Spaltung mit concentrirter Salzsäure beweist, so geht andererseits aus der Beschreibung ihres Körpers mit Sicherheit hervor, dass die von ihnen erhaltenen Präparate nicht ausschliesslich aus der erwähnten Base bestanden haben können.

In den betreffenden Abhandlungen findet sich folgender Passus<sup>3)</sup>: »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.«

Da nun weder das von E. Fischer<sup>4)</sup> synthetisch dargestellte, noch das aus menschlichem Harn isolirte Heteroxanthin jemals in Nadeln oder Säulen krystallisirt, sondern unter dem Mikroskop stets nur kleine Rosetten ausserordentlich feiner Nadelchen zeigt, so muss der bei den Versuchen von Bondzyński und Gottlieb erhaltene, gut krystallisirende Körper, mithin das ganze, aus Hundeharn gewonnene Präparat, etwas anderes als Heteroxanthin gewesen sein, und war unserer Vermuthung nach das erst späterhin von E. Fischer und Fr. Ach<sup>5)</sup> synthetisch dargestellte 3-Methylxanthin.

Zur Entscheidung dieser Frage wurden die von Bondzyński und Gottlieb angestellten Versuche wiederholt. Es wurden verfüttert:

I. 30 g Theobromin innerhalb 18 Tagen an 1—3 Kaninchen in Dosen von 0.5—0.8 g (mittels Katheter).

II. 20 g Theobromin innerhalb 12 Tagen an einen kräftigen Hund (mit Hilfe von Kapseln).

Die Untersuchung der gesammelten Urine ergab nun, dass sowohl im Kaninchen- wie im Hunde-Harn neben unverändertem Theobromin beide aus letzterem zu erwartende Methylxanthine, 3- und 7-Methylxanthin, vorhanden waren. Während demnach qualitativ die Abbauprodukte des Theobromins beim Hunde und Kaninchen dieselben sind, zeigen sie in quantitativer Hinsicht beträchtliche Unterschiede. Das

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 36, 45.

<sup>2)</sup> ibidem 37, 385.

<sup>3)</sup> ibidem 36, 52; diese Berichte 28, 1117.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 30, 2405.

<sup>5)</sup> Diese Berichte 31, 1986.

Kaninchen scheidet der Hauptmenge nach 7-Methylxanthin neben wenig 3-Methylxanthin aus, beim Hunde überwiegt letzteres. Die von uns erhaltene Ausbeute an den einzelnen Körpern ist folgende:

- I. aus Kaninchenharn: 4.815 g Theobromin; 4.294 g 7-Methylxanthin;  
0.272 g 3-Methylxanthin.  
II. aus Hundeharn: 10.27 g Theobromin; 0.125 g 7-Methylxanthin;  
0.579 g 3-Methylxanthin.

Die Resultate werden übersichtlicher, wenn man die Zahlen auf 100 g verfüttertes Theobromin umrechnet. 100 g Theobromin liefern beim Kaninchen: 16.05 g Theobromin; 14.31 g 7-Methylxanthin;  
0.91 g 3-Methylxanthin;  
beim Hunde: 51.35 g Theobromin; 0.625 g 7-Methylxanthin;  
2.895 g 3-Methylxanthin.

Nach diesen Ergebnissen werden die Angaben von Bondzyński und Gottlieb verständlich: das von ihnen zur Identitätsbestimmung mit 7-Methylxanthin benutzte Monomethylxanthin stammte zweifellos aus Kaninchenharn und war durch Umkrystallisiren von den geringen Mengen 3-Methylxanthin befreit worden. Ihr in Nadeln krystallisirendes, aus Hundeharn gewonnenes Präparat war nicht 7-Methylxanthin, sondern reines 3-Methylxanthin. Auch wir erhielten dasselbe durch einmaliges Umkrystallisiren des Basengemisches aus Wasser plus wenig Salzsäure frei von 7-Methylxanthin.

Unabhängig von Bondzyński und Gottlieb hat Albanese<sup>1)</sup> nach Verfütterung von Theobromin an einen Hund gleichfalls ein Monomethylxanthin gefunden, welches, wie er sagt, in seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften vollkommen mit seinem nach Verfütterung von Caffeïn gewonnenen Methylxanthin übereinstimmt. Letzteres beschreibt er als einen »in rein weissen Nadelchen« krystallisirenden Körper. Hiernach war es für uns zweifellos, dass auch Albanese nach Verfütterung von Caffeïn und Theobromin am Hunde 3-Methylxanthin in Händen gehabt hat. Inzwischen hat ja nun, wie erwähnt, der genannte Autor thatsächlich bewiesen, dass das Methylxanthin aus Caffeïn 3-Methylxanthin ist, andererseits glaubt er aber noch an der Identität des aus Theobromin gewonnenen methylirten Xanthins mit 7-Methylxanthin festhalten zu müssen, obwohl er, wie bereits bemerkt, angegeben hat, dass die beiden aus Caffeïn und Theobromin erhaltenen Methylxanthine in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften vollkommen übereinstimmten.

Es mag hier noch in der Kürze über einige weitere Stoffwechselversuche mit Purinkörpern berichtet werden. Von Krüger und Salomon war die Vermuthung ausgesprochen worden, dass das unter den Purinbasen des menschlichen Harns vorkommende 1-Methylxanthin aus dem 1.7-Dimethylxanthin (Paraxanthin) durch Abspaltung

der in 7-Stellung befindlichen Methylgruppe entstehe. Im Organismus des Kaninchens findet nun dieser Vorgang thatsächlich statt. Von 12 g Paraxanthin, welche innerhalb 22 Tagen an 2 Kaninchen in Gaben von 0.1—0.3 g verfüttert waren, wurden 0.942 g unverändert wieder erhalten. Daneben hatten sich 0.14 g eines Methylxanthins gebildet, welches sich durch directen Vergleich als identisch mit dem von Krüger und Salomon erhaltenen und als 1-Methylxanthin bezeichneten Körper erwies. Die thatsächlich ausgeschiedenen Mengen an Paraxanthin und 1-Methylxanthin waren grösser; ein Theil derselben war bei Anwendung eines unzuweckmässigen Isolirungsverfahrens, welches später, bei den Fütterungsversuchen mit Theobromin und 3-Methylxanthin, durch das unten beschriebene ersetzt wurde, verloren gegangen.

Da bei theilweiser Entmethylierung des 1.7-Dimethylxanthins nur 1- oder 7-Methylxanthin, bei gänzlicher Entmethylierung nur Xanthin entstehen können, der von uns erhaltene Körper aber weder Xanthin noch 7-Methylxanthin war, so muss er das bisher synthetisch nicht dargestellte 1-Methylxanthin sein. Er ist nun, wie erwähnt, identisch mit dem im menschlichen Harn gefundenen Methylxanthin. Somit ist, durch diesen Stoffwechselversuch gleichzeitig der Beweis für die Richtigkeit der von Krüger und Salomon für den letzten Körper angenommenen Formel gegeben.

Endlich wurde noch ein Versuch ausgeführt, um die Frage zu entscheiden, ob ein Abbau der methylierten Xanthine bis zum Xanthin selbst möglich ist. Albanese<sup>1)</sup> behauptet, nach Verfütterung von Caffeïn an Kaninchen Xanthin erhalten zu haben. Er hat bei 4 Thieren nach Eingabe von 0.5 g in 3 Tagen 0.104 g eines Körpers gefunden, der die Reactionen der Purinbasen zeigt und die Farbenerscheinungen mit Salzsäure und chlorsaurem Kalium, sowie mit Salpetersäure gab. Auf Grund dieser Farbenreactionen schliesst Albanese auf Xanthin. Für eine Frage von so principieller Bedeutung wird man wohl einen exacteren Beweis fordern müssen.

Aus dem leichten Uebergang des Theobromins in 7-Methylxanthin, wie er im Organismus des Kaninchens stattfindet, darf man folgern, dass die in Stellung 3 befindliche Methylgruppe leicht beweglich ist. Wir hofften daher nach Verfütterung von 3-Methylxanthin selbst eine erhebliche Ausbeute an Xanthin erwarten zu dürfen, erhielten jedoch nach Eingabe von 20.6 g des Körpers neben 4.6 g unverändertem 3-Methylxanthin auch nicht eine Spur Xanthin. Man könnte vermuthen, dass trotzdem Xanthin entsteht, dasselbe aber leicht weiter oxydirt wird. Dann müsste Methylxanthin beständiger als Xanthin sein, was mit dem sonstigen Verhalten der Purinkörper völlig im

<sup>1)</sup> l. c. S. 459.

Widerspruch steht. Denn dieselben sind um so beständiger, je weniger Methylgruppen sie enthalten. Wahrscheinlicher ist, dass der Abbau der höher methylierten Xanthine bei den Monomethylxanthinen stehen bleibt und dass die in 3-Stellung befindliche Methylgruppe nur dann leicht beweglich ist, wenn noch weitere Methylgruppen vorhanden sind.

Als zweckmässiges Verfahren zur Isolirung der Purinkörper aus Harn hat sich das Folgende ergeben. Das Harn wird siedend mit Natriumbisulfit und Kupfersulfat gefällt. Die aus dem Kupferniederschlage gewonnenen Purinkörper werden zur Zerstörung der Harnsäure in schwach essigsaurer Lösung mit Braunstein gekocht. Das Mangan wird durch Zusatz von Ammoniumcarbonat und Ammoniak ausgefällt. Aus dem mit Schwefelsäure neutralisirten Filtrate werden die Purinbasen nochmals mit Kupfersulfat und Bisulfit abgeschieden, in der üblichen Weise freigemacht und in Form schwer löslicher Verbindungen von einander getrennt.

Beim Paraxanthinversuche konnte die Hauptmenge des Paraxanthins durch Umkrystallisiren des Basengemisches aus Wasser rein erhalten werden, der Rest wurde als Natriumsalz abgeschieden und aus dem Filtrate das 1-Methylxanthin als Silbernitratdoppelsalz gefällt. Beim Theobrominversuche am Kaninchen wurde das 7-Methylxanthin als Natriumsalz gefällt und aus dem Filtrate das 3-Methylxanthin gewonnen. Beim Theobrominversuche am Hunde konnte ein Theil des 3-Methylxanthins durch Umkrystallisiren des Gemisches aus Wasser und einigen Tropfen Salzsäure isolirt werden. Aus dem Filtrate wurde das 7-Methylxanthin als Natriumsalz abgeschieden. Die nach Verfütterung von 3-Methylxanthin erhaltene Substanz wurde in Wasser durch Zusatz von Natronlauge gelöst; beim Neutralisiren der Lösung schied sich die Hauptmenge des 3-Methylxanthins aus, der Rest wurde noch einmal als Kupferoxydulverbindung gefällt und die in Freiheit gesetzte Base aus wenig Wasser umkrystallisirt; es wurde auch eine geringe Menge 3-Methylxanthin gewonnen. Das Filtrat enthielt nur noch 0.1 g Substanz, welche, mit Salpetersäure (20 ccm concentrirter Säure auf 100 ccm verdünnt) behandelt, sich leicht löste und nach 24-stündigem Stehen keinen Niederschlag und auch nicht das charakteristische Silbernitratdoppelsalz des Xanthins gab. Beim Einengen der salpetersauren Lösung im Vacuum erschienen vielmehr die Krystalle des salpetersauren 3-Methylxanthins.

Zum Nachweis des Theobromins wurde ein gemessener Theil des Harns mit Phosphorwolframsäure in schwefelsaurer Lösung ausgefällt. Aus dem Niederschlage wurden die Basen in üblicher Weise befreit. Die eingeeengte Lösung derselben wurde mit ammoniakalischer Silberlösung versetzt. Im Filtrate blieb Theobromin-Silber gelöst und

konnte daraus durch Einleiten von Kohlensäure bis zur Sättigung abgeschieden werden.

Ein ähnliches Verhalten zeigen nach vorläufiger Prüfung auch die Silbersalze mehrerer anderer Verbindungen, von denen Allantoïn genannt sein mag. Die Versuche, die Reaction zu verallgemeinern, werden fortgesetzt.

Die für die beschriebenen Stoffwechselversuche benutzten Purinbasen wurden uns durch Vermittelung des Hrn. Geheimrath E. Fischer von der Firma C. F. Boehringer & Söhne in bereitwilligster Weise zur Verfügung gestellt, wofür wir den genannten Herren zu grossem Danke verpflichtet sind.

#### 418. O. Emmerling: Versuche zur Darstellung einer Diaminovaleriansäure.

[Aus dem I. chem. Universitätslaboratorium Berlin.]

(Eingegangen am 10. October.)

Die Untersuchungen von E. Schultze und E. Winterstein<sup>1)</sup> über das von Jaffé<sup>2)</sup> entdeckte Ornithin haben die Vermuthung des Letzteren, dasselbe sei eine Diaminovaleriansäure, bestätigt. Von Ellinger<sup>3)</sup> wurde sodann nachgewiesen, dass die beiden Aminogruppen sich in  $\alpha$ - $\delta$ -Stellung befinden. Vor Erscheinen der Ellingerschen Arbeit hatte ich unternommen, eine Diaminovaleriansäure synthetisch darzustellen; dieselbe würde, wenn sie sich überhaupt gebildet hätte, die Aminogruppen benachbart enthalten haben. Obschon nun Ornithin als etwas Anderes nachgewiesen war, habe ich doch meine Versuche fortgesetzt, da unsere Kenntnisse von Diaminofettsäuren überhaupt noch recht mangelhaft sind.

Es ist mir nicht gelungen, gedachte Säure auf dem gleich zu beschreibenden Wege zu erhalten; an ihrer Stelle bildet sich eine Oxyaminosäure, welche auch nur in ihren Salzen beständig ist, in freiem Zustande sofort unter Ringbildung in ein Oxypiperidon übergeht.

Die leichte Bildung von Diaminosäure, welche von Klebs<sup>4)</sup> bei der Propionsäure constatirt worden ist und welche ich bestätigen kann, findet bei der Valeriansäure also nicht mehr statt.

Bei meinen Versuchen ging ich von der Allylessigsäure aus, deren Darstellung aus Allylacetessigester bequem ist. Sie wurde nach den Angaben von Messerschmidt<sup>5)</sup> in Dibromvaleriansäure

<sup>1)</sup> Zeitschr. für physiolog. Chem. 26, 1.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 10, 1925; 11, 406.    <sup>3)</sup> Diese Berichte 31, 3183.

<sup>4)</sup> Zeitschr. für physiolog. Chem. 19, 301.    <sup>5)</sup> Ann. d. Chem. 208, 93.