

360. Manfredi Albanese: Ueber die Bildung von 3-Methylxanthin aus Coffein im thierischen Organismus.

[Aus dem pharmakologischen Institut zu Strassburg i. E.]

(Eingegangen am 4. August.)

Fast gleichzeitig erschienen im Jahre 1895 zunächst vorläufige Mittheilungen von mir¹⁾ und von Bondzyński und Gottlieb²⁾ über das Verhalten des Coffeins und des Theobromins im thierischen Organismus. Etwas später folgten dann von beiden Seiten ausführlichere Publicationen über dieses Thema³⁾.

Bondzyński und Gottlieb versütterten an Hunde und Kaninchen Theobromin und fanden im Harn ein Monomethylxanthin, das sie später⁴⁾ als Heteroxanthin erkannten, da es die charakteristische Natriumverbindung gab und beim Erhitzen mit Schwefelsäure im Rohr auf 190—200° Sarcosin abgespalten wurde.

Ich hatte Hunden Coffein verabreicht und erhielt aus dem Harn ein Monomethylxanthin, das ich, da die Untersuchungen von E. Fischer über die isomeren Monomethylxanthine noch nicht erschienen waren, ohne Weiteres als identisch mit dem von Salomon⁵⁾ im Harn gefundenen Monomethylxanthin, also für Heteroxanthin, hielt.

Im Harn von Kaninchen fand ich nach Coffeinfütterung kein Monomethylxanthin, sondern im Wesentlichen Xanthin. Ich selbst nahm während dreier Tage im Ganzen 2 g Coffein und isolierte aus meinem Harn 0.2 g einer Substanz, die ihrem N-Gehalt nach (30 pCt.) als ein Dimethylxanthin angesehen werden muss.

Die Untersuchungen von E. Fischer über die Purinbasen und die letzte Arbeit von Krüger und Salomon⁶⁾ über die Alloxurbasen des normalen Harns, sowie auch die von mir später gefundene That-sache, dass das vom Coffein abstammende Monomethylxanthin keine schwer lösliche Natriumverbindung liefert, förderten zu einer Unter-

¹⁾ Archivio di Farmacologia e Terapeutica vol. III, fasc. V, 1. Mai 1895.

²⁾ Diese Berichte 28, 1113; vorgelegt in der Sitzung vom 13. Mai 1895.

³⁾ Albanese: Ueber das Verhalten des Coffeins und des Theobromins im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 35, 449, Juni 1895.

Bondzyński und Gottlieb: Ueber Methylxanthin, ein Stoffwechselproduct des Theobromin und Coffein. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 36, 45, August 1895.

⁴⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 37, 385. Juni 1896.

⁵⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 11, 410, und Bd. 18, 207. Diese Berichte 18, 8406.

⁶⁾ Krüger und Salomon: Ueber die Alloxurbasen des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 364: 26, 350, 1898—1899.

suchung der Frage auf, welches Monomethylxanthin im Organismus aus dem Coffein entsteht.

Ich stellte in der von mir früher beschriebenen Weise aus dem Harn eines Hundes nach Verfütterung von Coffein reichlichere Mengen des Monomethylxanthins dar. Die Substanz wurde sorgfältig durch wiederholtes Umkristallisiren aus heissem Wasser gereinigt.

Im Folgenden gebe ich eine Zusammenstellung der hier in Betracht kommenden Eigenschaften und Reactionen: 1. des aus Coffein im Organismus entstandenen Monomethylxanthins; 2. des von E. Fischer und Ach¹⁾ synthetisch dargestellten 3-Methylxanthins; sowie 3. des 7-Methylxanthins oder Heteroxanthins, welches Salomon²⁾ im normalen Harn fand; und endlich 4. des 1-Methylxanthins von Krüger und Salomon³⁾.

Zur Vergleichung benutzte ich ein 3-Methylxanthin, das von der Firma Boehringer & Söhne in Waldhof dargestellt war:

Monomethylxanthin aus Hunde-Harn nach Coffein-Verfütterung	3-Methylxanthin von E. Fischer und Ach.	7-Methylxanthin (Heteroxanthin) von Salomon und von Bondzynski und Gottlieb	1-Methylxanthin von Krüger und Salomon
1) Löst sich in 1110 Th. Wasser bei 18° und in 200 Th. siedendem Wasser.	Schwer löslich in kaltem Wasser, löslich in 350 Th. kochendem Wasser (E. Fischer und Ach).	In 1592 Th. Wasser von 18°, und in 109 bis 142 Th. kochendem Wasser löslich.	In kaltem Wasser schwer löslich.
2) Giebt mit Natronlauge keine schwer lösliche Verbindung.	Giebt mit Natronlauge keine schwer lösliche Verbindung.	Giebt mit Natronlauge eine schön krystallisirende, schwerlösliche Verbindung.	Giebt mit Natronlauge keine schwer lösliche Verbindung.
3) Chlorbaryum fällt aus der ammoniakalischen Lösung eine Baryumverbindung, die nach dem Trocknen in 562 Th. kaltem (18°) und 516 Th. siedendem Wasser löslich ist.	Giebt nach Fischer und nach Krüger und Salomon beim Aufkochen mit Barytwasser ein sehr schwer lösliches Baryum-Salz. Das aus der ammoniakalischen Lösung durch Chlorbaryum gefällte Baryum-Salz löste sich nach dem Trocknen in 750 Th. Wasser von 18° und in 480 Th. siedendem Wasser (Albanese).	Die alkalische Lösung der Substanz erstarrt auf Zusatz von Chlorbaryum zu einer Gallerie, die in heissem Wasser ziemlich löslich ist. Aus der heißen Lösung scheiden sich (beim Erkalten) zu Kugeln und Rosetten vereinigte Krystallchen aus (Bondzynski und Gottlieb).	Aus einer Lösung von 0.2 g 1-Methylxanthin und 1 g Barythydrat in 50 ccm Wasser scheidet sich nach mehrtagigem Stehen kein Baryumsalz aus (Krüger und Salomon).

¹⁾ E. Fischer und Ach: Weitere Synthesen von Xanthinderivaten aus methylirten Harnsäuren. Diese Berichte 31, 1980 und 1986, Juli 1898.

²⁾ Salomon, loc. cit.

³⁾ Krüger und Salomon, loc. cit.

Die Vergleichung dieser Reactionen und Eigenschaften der Monomethylxanthine scheint keinen Zweifel darüber zu lassen, dass das nach Coffeinfütterung im Harn des Hundes auftretende Monomethylxanthin identisch mit dem von E. Fischer und Ach dargestellten 3-Methylxanthin ist.

Dafür sprechen insbesondere die Leichtlöslichkeit der Natriumverbindung (daher kein Heteroxanthin), die Schwerlöslichkeit des Bariumsalzes (daher kein 1-Methylxanthin), sowie die Krystallform des Nitrats. Auch pharmakologisch unterscheidet sich das 3-Methylxanthin von dem 7-Methylxanthin (Heteroxanthin), indem das erste viel stärker diuretisch wirkt als das letztere.

Bemerkenswerth ist, dass während das Theobromin bei seinem Durchgang durch den thierischen Organismus, in 7-Methylxanthin umgewandelt wird (Bondzynski und Gottlieb), also das Methyl in der Stellung 3 verliert, bei dem Coffein dasselbe Methyl zurückbleibt, während die Methyle in den Stellungen 1 und 7 abgespalten werden.

Es muss aber betont werden, dass Bondzynski und Gottlieb¹⁾ meistens an Kaninchen ihre Versuche angestellt haben und dass, wie oben angegeben ist, Hund, Kaninchen und Mensch aus Coffein verschiedene Producte bilden²⁾. Der Hund bildet 3-Methylxanthin, das Kaninchen Xanthin und der Mensch ein Dimethylxanthin, das, wie aus meinen letzten Untersuchungen hervorgeht, wahrscheinlich 1,3-Methylxanthin oder Theophyllin ist.

Strassburg, im Juli 1889.

361. V. Hanzlik und A. Bianchi: Ueber einige Derivate des *p*-Toluylaldehydes.

(Eingegangen am 8. August.)

In der ersten Abhandlung (diese Berichte 32, 1285) haben wir einige Derivate des *p*-Toluylaldehydes beschrieben; wir wollen nun noch einige hinzufügen.

p-Toluylidenaceton, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \overset{\text{+}}{\text{CH}} : \overset{\text{-}}{\text{CH}} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$,

erhält man in fast theoretischer Ausbeute nach der von Claisen und Ponder (Ann. 228, 139) für das Benzylidenaceton angegebenen Methode: man versetzt eine Mischung von 1 Th. *p*-Toluylaldehyd, 2 Th. reinem Aceton und 90 Th. Wasser mit 1 Th. einer 10-procentigen Natronlauge, lässt unter zeitweiliger Umschütteln einige Tage stehen, nimmt

¹⁾ Bondzynski und Gottlieb, loc. cit.

²⁾ Albanese, loc. cit.