

Xanthinstoffe aus Harnsäure.

Von

Ernst Edw. Sundwik.

(Der Redaktion zugegangen am 28. Juni 1897.)

Die nahen Beziehungen, welche zwischen den Xanthinstoffen einerseits und der Harnsäure andererseits bestehen, und welche durch die Untersuchungen von Kossel, Fischer und mehreren anderen Forschern der letzten Zeit deutlich bestätigt und klargelegt worden sind, müssen die Vermuthung erregen, dass einige Xanthinkörper in Harnsäure übergeführt werden könnten, oder eher umgekehrt: die Harnsäure könne in gewisse Xanthinstoffe übergeführt werden. Schon Strecker hat wie bekannt angegeben, dass es ihm gelungen sei, durch Einwirkung von Natriumamalgam in saurer Lösung die Harnsäure in Hypoxanthin überzuführen. Ich habe mehrmals Strecker's Versuche nachgemacht, aber stets mit negativem Erfolge. Auch Andere sind, soweit ich mich erinnere, zum gleichen Resultate gelangt.

Während der letzten Jahre habe ich, soweit meine amtlichen Geschäfte es gestatteten, wieder die Versuche aufgenommen, und zwar habe ich dabei auf die durch Einwirkung von Alkali auf Chloroform entstandene Ameisensäure, bezw. Wasserstoff in statu nascendi gerechnet. Ich erhitzte darum in Druckflasche auf dem Wasserbade Harnsäure mit überschüssiger Alkalilösung und Chloroform. Einige Mal bekam ich in dieser Weise Stoffe, die den Xanthinstoffen sehr ähnlich waren, aber nur durch Zufall. — Gewöhnlich trat, neben humusartigen Produkten, ein Körper auf, dessen Silberverbindung 83 bis 84% Ag enthielt. Cyanamidsilber erfordert 84% o.

Diese nicht ohne Gefahr zu benutzende Methode habe ich in der Weise abgeändert, dass ich die alkalische Lösung von Harnsäure in Glaskolben mit Rückflusskühler nach Zusatz von Chloroform erhitze, um die Reaction besser verfolgen zu können.

1. Anordnung des Versuches.

Eine geräumige Flasche (etwa 2 Liter fassend) wurde mit 40 Gramm Harnsäure beschickt und nach Zusatz von etwas Wasser umgeschüttelt. Nun wurden nach und nach 80 Gramm Natriumhydrat in Stangen in Wasser gelöst, unter Umschütteln hinzugefügt und so viel Wasser dazugesetzt, dass die Flasche zur Hälfte oder etwas weniger ausgefüllt war. Nach Zusatz von etwa 100 cem. Chloroform wurde dann auf dem Wasserbade vorsichtig erhitzt, um ein Uebersteigen zu verhüten, doch so, dass das Chloroform sich in stetem Kochen befand. Ein Platinblech in der Flasche verhindert eine Ueberhitzung, durch welche der Flascheninhalt durch den Kühler herausgeschleudert werden kann.

Nach 36stündigem, unausgesetztem Kochen wird die Flüssigkeit nach dem Erkalten mit Salzsäure stark sauer gemacht (wobei sich dieselbe stark erhitzt), nach einiger Zeit filtrirt, das Filtrat mit Ammoniak stark übersättigt und nach dem Erkalten mit ammoniakalischer Silbernitratlösung in Ueberschuss gefällt. Der Niederschlag scheidet sich bald ab, wird möglichst schnell auf einem Faltenfilter gesammelt, etwas mit NH_3 -haltigem Wasser gewaschen, dann auf ein glattes Filter ausgespült und anfangs mit ammonhaltigem, dann mit reinem Wasser ausgewaschen. Das Filter wird mit seinem Inhalt auf einem Ziegelstein oder auf mehrfachem Filterpapier ausgebreitet, wonach der Niederschlag bald und leicht vom Filter abgehoben wird. — Aus dem ammoniakalischen Filtrate scheidet sich ein zum grössten Theil aus reducirtem Silber bestehender Niederschlag ab, dessen Mitfällung am besten umgangen wird, wenn man die Fällung in der beschriebenen Weise ausführt.

Im Niederschlage befinden sich als Silberverbindungen 2 Stoffe (neben den obengenannten, welche ich A und B nennen will. Um diese zu scheiden, hebt man den Nieder-

schlag vom Filter und erhitzt ihn in einem in das Wasserbad gesenkten Becherglase mit nicht zu viel Salpetersäure (1,10 spezifisches Gewicht), etwas Harnstoff und Silbernitrat. Aus dem erkalteten Filtrate scheiden sich kugelförmige Krystallaggregate des Körpers A in Verbindung mit Salpetersäure und Silber ab. Ein Theil bleibt in Lösung und kann mit Ammoniak als Silberverbindung ausgefällt werden.

Der ungelöste Rückstand, grau von Farbe, enthält die grössere Menge von Körper B. Man behandelt ihn nochmals mit Salpetersäure, Harnstoff und Silbernitrat und erhitzt bis zum Kochen auf dem Drahtnetze. Beim Filtriren durch Faltenfilter beginnt gleich das Auskrystallisiren sehr zierlicher mikroskopischer, nadelförmiger Krystalle und aus solchen zusammengesetzter kugelförmiger Krystallaggregate.

Beide Körper werden aus kochender Salpetersäure (1,10) umkrystallisirt. Besonders der Körper A wird dann am besten so gereinigt, dass die Silberverbindung durch Schwefelwasserstoff entsilbert und aus neutraler Lösung mit HgCl_2 ausgefällt wird, dann wieder mit Schwefelwasserstoff unter Erhitzen behandelt und die Lösung entweder zur Ausscheidung auf dem Wasserbade verdunstet oder der Körper als Silberverbindung aus ammoniakalischer Lösung mit Silbernitrat gefällt, u. s. w. Jedenfalls gelingt die Reinigung des Körpers B durch Umkrystallisirung der Silbernitratverbindung viel leichter als die des Körpers A. — Die Schwefelmetalle scheiden sich am besten ab, wenn man zur heissen, mit Schwefelwasserstoff behandelten Lösung tropfenweise Ammoniak zufügt, bis dieses etwas vorwaltet und das schwarze Sulfid sich zusammenballt. Beide Körper werden überhaupt wie Xanthinstoffe behandelt. Körper A wie Xanthin, Körper B wie Hypoxanthin.

Die Ausbeute macht etwa 2, bezw. 1 gr. als Rohprodukt aus 25, ja einmal aus 10 gr., in derselben Weise behandelt, habe ich zufälliger Weise fast ebenso viel erhalten wie aus 40 gr. Die Ausbeute ist nicht stets dieselbe, obgleich das oben angegebene Verhältniss sich am besten bewährt hat. Bei Anwendung kleinerer Mengen muss man die Mischung auch etwas kürzere Zeit erhitzen.

Aus dem ersten Filtrerrückstande, der humusartige Produkte neben etwas Harnsäure enthält, ebenso von den mit Schwefelwasserstoff ausgeschiedenen Sulfiden kann man durch Extrahiren mit starker Säure oder Ammoniak noch eine gewisse Menge darin zurückgebliebener, bezw. mitgefällter Substanz gewinnen, besonders von dem Körper A.

2. Eigenschaften der erhaltenen Körper.

Wie schon zum Theil ersichtlich, haben dieselben, den Reactionen nach, mehrere Eigenschaften mit den Xanthinstoffen gemein: Sie werden aus ammoniakalischer Lösung durch eine ebensolche Lösung von Silbernitrat amorph, gelatinös gefällt und dieser Niederschlag löst sich ohne Zersetzung in heisser Salpetersäure, damit eine neue, krystallinische Verbindung eingehend, die mehr oder weniger schwer löslich ist. Die Krystallformen dieser Verbindungen stimmen, soweit es überhaupt möglich ist, eine solche Vergleichung unter dem Mikroskope zu machen, sehr gut überein mit den gewöhnlichen Zeichnungen von Xanthin- (Körper A) und Hypoxanthinsilbernitrat (B), wie diese z. B. sehr schön in „Lehmann, Handb. d. Physiolog. Chem.“ Leipzig 1859, nachzusehen sind. Die regelmässigen, 6-strahligen Sterne habe ich freilich nicht wahrnehmen können. Von unveränderlicher Harnsäure kann hier gar keine Rede mehr sein. — Um die Uebereinstimmung mit dem Xanthin und Hypoxanthin noch mehr hervorzuheben, will ich die Reactionen beider Körper hier erwähnen.

a. Gemeinsame Reactionen: Die Körper lösen sich in Ammoniak und starker Salzsäure (in dieser ist Körper B leichter löslich, auch in verdünnter Säure, wo A sich nur sehr schwer löst). Beide fallen aus der ammoniakalischen Lösung mit Silbernitrat, und die Niederschläge nehmen beim Kochen mit Salpetersäure diese auf, um krystallisirbare Verbindungen zu bilden. Die Silberverbindung des Körpers A ist leichter löslich in Salpetersäure als diejenige des Körpers B.

Die Lösung beider Körper fällt beim Kochen mit Kupferacetat, besonders schnell und vollständig nach Zusatz von Natriumbisulfit (und etwas Essigsäure wo nöthig). Auch sehr

verdünnte Lösungen fallen mit Quecksilberchlorid, und ist in dieser Hinsicht besonders Körper A untersucht. Körper A ist sehr schwer löslich in Wasser, Körper B etwas leichter, besonders in kochendem.

b. Reaction des Körpers A (Xanthin?). Die Verbindung mit Silbernitrat ist ziemlich leicht löslich in Salpetersäure (specifisches Gewicht 1,10) und krystallisirt in aus sehr feinen Nadeln bestehenden Kugelgebilden langsamer aus, wobei eine ansehnliche Menge beim Erkalten in Lösung bleibt. Dieser Rest kann durch Ammoniak vollständig als Silberverbindung ausgefällt werden. Der Körper selbst gibt schön die Weidelsche Reaction, ebenso die Reaction mit Salpetersäure und Natronlauge. Er gibt auch die Hoppe-Seyler'sche Reaction.

Beim Reiben oder Drücken nimmt er einen schönen Wachsglanz an.

Andere Reactionen habe ich nicht vorgenommen: doch sind die genannten Proben diejenigen, welche für Xanthin eigenthümlich sind. Die Krystallformen stimmen nach mehrmaligem Umkrystallisiren, vollständig mit den Formen in Lehmann, Seite 85.

c. Reactionen des Körpers B (Hypoxanthin?). Die Verbindung mit Silbernitrat löst sich nur schwer in kochender Salpetersäure von 1,10 und fängt an beim Filtriren schon im Trichterrohre auszukrystallisiren. — Eine verdünnte, neutrale oder schwach saure Lösung des Körpers fällt nicht mit Natriumpikrat: aber beim Zusatz von Silbernitrat, besonders in der Hitze, entsteht eine reichliche Fällung, vollkommen derjenigen gleich, die aus Hypoxanthinlösung bei gleicher Behandlung entsteht. Die Fällung scheidet sich bald ab. — Aus Mangel an Material habe ich die Kossel'sche Reaction nur unvollständig und mangelhaft ausführen können. Doch erhielt ich eine deutliche, gelb-röthliche Färbung.

Die Krystallformen der Verbindung mit Silbernitrat zeigen Uebereinstimmung mit aus Fischperma dargestelltem Hypoxanthinsilbernitrat.

In allen diesen Reactionen stimmt der Körper mit Hypoxanthin überein.

Um ganz sicher sein zu können, dass die in dieser Weise entstandenen Körper Xanthin und Hypoxanthin seien, hätte man es noch nöthig, die Resultate der Elementaranalyse abzuwarten. Neubauten für das Institut nöthigten mich aber, solche bis zum Herbste zu verschieben, um so mehr, als ich nur noch sehr wenig Material besass. Doch habe ich mit nicht völlig reinem Materiale einige Bestimmungen, theils von Silber, theils von Stickstoff, vorgenommen, deren Resultate hier folgen:

Körper A (Xanthin): Die Silbernitratverbindung mit H_2S zerlegt, unter Zusatz von etwas Ammoniak erhitzt und filtrirt: das Ammoniak durch Kochen verjagt und die nunmehr neutrale oder schwach saure Lösung mit $HgCl_2$ gefällt, die Fällung ausgewaschen, mit viel Wasser erhitzt und in der Hitze Schwefelwasserstoff eingeleitet: das Sulfid nach Zusatz von etwas NH_3 abfiltrirt, das vom Schwefelwasserstoff durch Kochen befreite Filtrat mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und mit $AgNO_3$ gefällt.

a. Bestimmung von Silber in der Silberverbindung. 0,5812 Substanz gab (getr. bei 100°) 0,3364 Silber, oder 58% . Das reine Xanthinsilber erfordert 59% Silber.

b. Stickstoffbestimmung derselben Verbindung. 1,4168 Substanz gab 0,21 N_2 (das entstandene Ammoniak sättigte 15,0 ccm. Normalsäure) nach Kjeldahl, oder $14,82\%$; die reine Xanthinverbindung erfordert $15,3\%$ N_2 .

Körper B (Hypoxanthin): Die einige Mal umkrystallisirte Silbernitratverbindung wurde auf dem Wasserbade mit überschüssigem Ammoniak und Silbernitrat behandelt. Der leicht filtrirende Rückstand wurde mit ammoniakhaltigem, dann mit reinem Wasser ausgewaschen und bei $117^\circ - 120^\circ$ getrocknet.

c. Bestimmung von Silber in der Silberverbindung. 0,1909 Substanz gab 0,1134 Ag_2 oder $59,403\%$ Silber. Das reine Hypoxanthinsilber erfordert $60,167\%$.

Auch eine Analyse der Verbindung mit Silbernitrat selbst habe ich ausgeführt, um den Silbergehalt kennen zu lernen. Die Substanz war indessen noch ziemlich gefärbt, obgleich zweimal direkt umkrystallisirt.

0.3845 Substanz gab 0.1435 Ag_2 oder 37.3 %₀. Das reine Hypoxanthinsilbernitrat sollte 35.3 %₀ erfordern, doch ist ja die Zusammensetzung, neueren Untersuchungen nach, nicht constant.

Zur Stickstoffbestimmung muss ich noch bemerken, dass beim Destilliren ein momentanes Uebersteigen der Flüssigkeit zu einer Wiederholung der Destillation nöthigte, wodurch wahrscheinlich ein kleiner Verlust von Stickstoff entstand.

Diese Analysen stimmen nicht mit absoluter Genauigkeit, und bis auf Weiteres kann ich also nicht mit Sicherheit behaupten, dass diese Körper mit Xanthin und Hypoxanthin identisch sind. Zieht man aber in Betracht, dass das für die Darstellung angewandte Material von Xanthinkörpern frei war (die Harnsäure war von Kahlbaum als solche bezogen), und bedenkt man die Methode der Darstellung, die übereinstimmenden qualitativen Reactionen, das Aussehen der Krystalle und zuletzt noch die in Anbetracht des nicht völlig reinen Zustands der Substanzen ziemlich befriedigenden Resultate der Analysen, so scheint eine solche Annahme nicht unberechtigt. Denn es wäre kaum anders erklärlich, dass diese 2 Körper, die aus Harnsäure dargestellt sind, so viele Eigenthümlichkeiten sowohl in Bezug auf ihre Reactionen als ihre Krystallform, Silber- und Stickstoffgehalt und sonstige Eigenschaften mit Xanthin und Hypoxanthin gemein haben.

Neben diesen Stoffen bilden sich bei der angegebenen Reaction noch ein oder zwei Körper, deren einer in seiner Silberverbindung 83 bis 84 %₀ Silber enthält.

Ich hoffe im Herbste die Resultate der Elementaranalysen mittheilen zu können.

Helsingfors, Physiologisch-chemisches Institut, den 13. Juni 1897.