

Strychnin der Fall ist. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die reduzierenden Eigenschaften des Acetanilids, falls je dieser Stoff als Beimischung oder Verunreinigung vorhanden sein sollte, die charakteristische Strychnin-Reaktion hindernd beeinflussen könnten; doch sind Versuche, die diese Frage zu entscheiden haben, noch ausstehend.

Bemerkenswert ist andererseits, daß die reduzierende Wirkung des Acetanilids auf eine neutrale Mischung von Ferricyankalium- und Ferrichloridlösung eine weit langsamere und weniger intensive ist, als sie das Morphin zeigt. In welcher Weise sich hierbei das Acetanilid gegen die beiden Komponenten jener Mischung verhält, soll noch durch weitere Beobachtungen eruiert werden, über die ich später, im Anschluß an bereits vorliegende, aber noch nicht publizierte Erfahrungen über die Wirkung des Morphins auf das erwähnte Gemenge, zu berichten gedenke.

Straßburg, pharm. Inst. d. Univ. April 1894.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

Von Ernst Schmidt.

55. Ueber Cholin und verwandte Verbindungen, mit besonderer Berücksichtigung des Muscarins.

Von Dr. Günther Nothnagel.

(Eingegangen den 1. Juli 1893.)

Im Anschluß an die von E. Schmidt und seinen Schülern im Laufe der letzten Jahre über Cholin, Neurin und verwandte Basen*) publizierten Arbeiten wurde ich durch Herrn Professor E. Schmidt veranlaßt, einige ergänzende und erweiternde Untersuchungen über jene Verbindungen auszuführen. Besonders sollte es meine Aufgabe sein, die lückenhafte Kenntnis des Muscarins, des natürlichen sowohl, wie auch des künstlichen, nach Möglichkeit zu erweitern.

Als Ausgangsmaterial für meine Arbeiten diente reines Trimethylamin, welches nach der von A. Partheil**) ausgearbeiteten Methode aus rohem Trimethylaminchlorhydrat in etwa 30 prozentiger alkoholischer Lösung gewonnen wurde.

*) Annal. Chem. 267, S. 251 ff., 268, S. 143 ff.

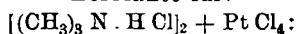
Archiv d. Pharmacie 229, S. 467 ff.

**) Inauguraldissertation Marburg 1890 u. Annal. d. Chem. 267

Um mich von der Reinheit dieses Trimethylamins zu überzeugen, führte ich eine Probe desselben in das Platindoppelsalz über. Die mit Salzsäure gesättigte Lösung in Alkohol wurde zur Verjagung des Alkohols zur Trockne verdampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und mit Platinchloridlösung versetzt. Nach abermaligem Eintrocknen wurde der Ueberschufs an Platinchlorid durch Aetheralkohol entfernt und das so erhaltene Platindoppelsalz bei 100° getrocknet.

0,3358 g hinterliessen nach dem Glühen im Porzellantiegel 0,124 g Pt.

Berechnet für:



Pt: 36,87 Proz.

Gefunden:

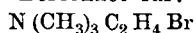
36,92 Proz.

Darstellung von Cholin.

Als Ausgangsmaterial für die Gewinnung des Cholins diente die durch direkte Addition entstehende Verbindung des Aethylenbromids mit Trimethylamin, welche zunächst von A. W. Hofmann^{*)} erhalten und später von Bode,^{**)} näher untersucht ist. Nach dem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol wurde der Schmelzpunkt des Trimethylaminaethylenbromids bei 230°^{†)} gefunden.

Bei der Bestimmung des an Stickstoff gebundenen Broms durch Titration mit $\frac{1}{10}$ Normal-Silberlösung ergaben sich 32,25 Proz. Br.

Berechnet für:



Br

Br: 32,39 Proz.

Gefunden:

32,25 Proz.

Das in Wasser gelöste Trimethylaminaethylenbromid wurde, behufs Ueberführung in Cholin, mit etwas mehr als 2 Mol. Silbernitrat versetzt. Hierdurch wird in der Kälte, da zunächst nur 1 Mol. Silbernitrat in Reaktion tritt, lediglich das an Stickstoff gebundene Bromatom als Bromsilber abgeschieden. Letzteres wurde daher abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und das Filtrat in einer mit einem übergestülpten Becherglase verschlossenen Flasche 8 Tage lang im allgemeinen Dampfbade des Laboratoriums erhitzt.^{††)} Nachdem

*) Chem. Centralblatt 1858, 913.

**) Inauguraldissertation Marburg 1889.

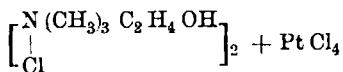
†) Vergl. Bode. a. a. O. Die angegebenen Schmelzpunkte sind sämtlich ohne Korrektur bestimmt.

††) Archiv d. Pharmacie 1891, S. 470.

hierdurch das zweite Bromatom abgespalten und durch Hydroxyl ersetzt war, wurde die vom Bromsilber abfiltrirte Lösung durch Salzsäure von dem geringen Ueberschuss an Silbernitrat befreit und nach dem Eindampfen mit Platinchloridlösung versetzt. Es schied sich auch hierbei zuerst eine geringe Menge des schwer löslichen β -Monobromäthyl - Trimethylammoniumplatinchlorids ab, dessen Schmelzpunkt zwischen 248 und 250° ermittelt wurde. Dieses wurde abfiltrirt, das Filtrat eingedampft und das alsdann erhaltene Platindoppelsalz des Cholins durch Umkrystallisieren gereinigt. Die Reinheit des so gewonnenen Cholinplatinchlorids bewies die Form und der Platingehalt desselben.

0,2278 g der bei 100° getrockneten Substanz lieferten 0,0718 g Pt.

Berechnet für:



Gefunden:

Pt: 31,60 Proz.

31,52 Proz.

Durch Zerlegung des Platinsalzes mittelst Schwefelwasserstoffs liess sich leicht das Chlorid und durch Umsetzung dieser Verbindung mittelst feuchten Silberoxyds auch ohne Schwierigkeit die freie Base gewinnen.

Außer der eben beschriebenen, von Bode aufgefundenen Darstellungsweise des Cholins wurde auch das von Wurtz¹⁾ empfohlene Verfahren zur Gewinnung dieser Base angewandt.

1 Molekül Aethylenchlorhydrin wurde zu diesem Zweck mit Trimethylamin in 31,1 prozentiger alkoholischer Lösung in geschlossenen Gefäßen drei Stunden lang im Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten schied sich eine farblose Krystallmasse ab, die beim Umkrystallisieren aus heissem Alkohol, in welchem sie unter Druck gelöst worden war, grofse, fingerlange, vollkommen farblose Nadeln lieferte. Auch beim langsamen Verdunsten des Alkohols über Schwefelsäure wurden gut ausgebildete, grofse, farblose Prismen erhalten.

Das auf obige Weise gebildete Cholinchlorid ist an der Luft, wie schon von Wurtz¹⁾ angegeben, sehr zerfließlich, läfst sich aber bei 100° trocknen, ohne daß es eine Zersetzung erleidet.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. Suppl. VI, S. 117 f.

Zur Bestimmung des Chlorgehaltes wurde das Salz in einem luftdicht verschließbaren Wägerohr bei 100° getrocknet und 0,561 g der bis zum konstanten Gewicht getrockneten Substanz angewandt.

0,561 g lieferten 0,573 Ag Cl

Berechnet für:

$N(CH_3)_3 C_2 H_4 OH$

Cl

Cl : 25,44 Proz.

Gefunden:

25,27 Proz.

Zu den weiteren Untersuchungen benutzte ich teils das nach Bode dargestellte, teils nach Wurtz gewonnene Cholin. Da die Identität beider Choline durch frühere Untersuchungen festgestellt und die Reinheit meiner Präparate durch die ausgeführten Analysen bestätigt ist, unterlasse ich es, bei den einzelnen Salzen und Derivaten des Cholins den Ursprung des dazu benutzten Cholins noch besonders anzugeben.

Cholinbromid.

Zur Darstellung dieser Verbindung wurde Cholinchlorid in Wasser gelöst, mittelst feuchten Silberoxyds zerlegt, nach Abscheidung des Chlorsilbers die Lösung bei mäßiger Temperatur bis zur Sirupsdicke eingedampft und schließlich über Schwefelsäure vollständig von Wasser befreit. Ein Teil der auf diese Weise gewonnenen freien Base wurde alsdann mit reiner Bromwasserstoffsäure neutralisiert.

Ein Versuch, das Bromid aus absolutem Alkohol krystallisiert zu erhalten, gelang nur unvollkommen. Zwar schieden sich beim Eindampfen der alkoholischen Lösung kleine Krystalle aus, dieselben zerflossen jedoch sofort beim Erkalten zu einer bräunlichen Flüssigkeit. Dagegen gelang es mir, auf folgende Weise schöne, farblose, wohl ausgebildete Krystalle des Cholinbromids zu erhalten: Die Krystallmasse, welche aus der vorsichtig zur Trockne eingedampften alkoholischen Lösung resultierte, wurde mit absolutem Aether bis zur Entfärbung gewaschen, alsdann in wenig absolutem Alkohol gelöst und diese Lösung in einem mit Glasstopfen wohl verschließbaren Gefäße mit absolutem Aether überschichtet. Nach einigen Stunden hatten sich ziemlich lange, spielsige Krystalle ausgeschieden. Dieselben schienen indessen noch nicht rein zu sein, da sie eine bläulich-violette Färbung besaßen, die an Intensität zunahm, je länger sie dem Lichte ausgesetzt blieben. Auch die überstehende Flüssigkeit erschien wieder gefärbt, obwohl sie anfangs vollständig

farblos gewesen war. — Ich goß daher den Aetheralkohol von den Krystallen ab und wusch dieselben von neuem mit Aether. Die farblose Lösung des so gereinigten Cholinbromids in völlig wasserfreiem Alkohol überschichtete ich dann abermals mit absolutem Aether und stellte das Gefäß wohl verschlossen ins Dunkle. Nach einiger Zeit hatten sich schöne, farblose, rhombische Blätter ausgeschieden, die an der Luft sehr rasch zerflossen und unter Einfluß des Sonnenlichtes bald violett bis braun gefärbt wurden. Zur Brombestimmung wurde eine Probe in einem luftdicht verschließbaren Wägerohr unter möglichstem Abschlufs des Lichtes über Schwefelsäure bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

0,7384 g der so getrockneten Verbindung gaben 0,7554 g Ag Br.

Berechnet für

N (CH₃)₃ C₂ H₄ OH

Gefunden:

Br

Br: 43,47 Proz.

43,53 Proz.

Cholinjodid.

Die Darstellung und Reinigung dieser Verbindung wurde in analoger Weise realisiert wie die des Cholinbromids.

Die erhaltenen farblosen Nadeln des Cholinjodids erwiesen sich zwar als weniger zerfließlich als das Chlorid und das Bromid, jedoch machte sich auch hier die zersetzende Wirkung des Lichtes in ähnlicher Weise bemerkbar wie bei der Bromverbindung, indem die Krystalle des Cholinjodids am Licht bald eine gelbe Farbe annehmen.

0,490 g der über Schwefelsäure unter Abschlufs des Lichtes im Wägerohr getrockneten Substanz lieferten 0,498 g Ag J.

Berechnet für

N (CH₃)₃ C₂ H₄ OH

Gefunden:

J

J: 54,97 Proz.

54,89 Proz.

Verhalten von Cholinchlorid gegen Acetylchlorid.

Nachdem bereits A. Baeyer¹⁾ das Golddoppelsalz des Acetylcholins dargestellt, die Platinchloridverbindung desselben aber wegen Mangels an Material nicht näher untersucht hatte, wiederholte ich den Versuch Baeyer's in der Absicht, das Acetylcholinplatin-

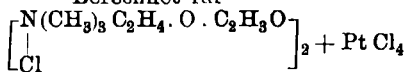
¹⁾ Ann. Chem. 142, S. 325 f.

chlorid einer genaueren Untersuchung zu unterwerfen. Nach Baeyer's Angabe wurde ganz trocknes Cholinchlorid mit Acetylchlorid im Ueberschuß zusammengerieben, die nach dem Verdampfen des überschüssigen Acetylchlorids restierende sirupartige Masse in Wasser gelöst und mit Platinchlorid versetzt. Es zeigte sich zunächst kein Niederschlag. Nachdem die Lösung etwas eingeeengt und über Schwefelsäure längere Zeit sich selbst überlassen worden war, setzten sich schöne, tief orangerote, rhombische Krystalle an, die der Form und dem Platingehalte nach mit Cholinplatinchlorid übereinstimmten. Acetylchlorid hatte somit in der Kälte nicht auf Cholinchlorid eingewirkt, wenigstens hatte sich auf diese Weise die Platinverbindung des acetylierten Cholins nicht gebildet.

Ich brachte daher vollständig trocknes Cholinchlorid mit einem Ueberschuß von Acetylchlorid zusammen und erwärmte diese Mischung eine Stunde lang im geschlossenen Gefäße im Wasserbade. Das überschüssige Acetylchlorid wurde hierauf verdampft, ein Teil des Rückstandes in wenig Wasser gelöst und mit Platinchloridlösung versetzt. Der bald abgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert und aus heißem Wasser umkrystallisiert. Die erhaltenen hellgelben, kleinen Nadelchen schmolzen bei 223 bis 224° und waren frei von Krystallwasser.

0,1746 g. bei 100° getrocknet. enthielten 0,0484 Pt.

Berechnet für



Pt = 27,82 Proz.

Gefunden:

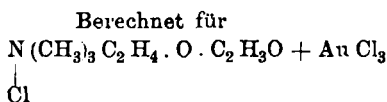
27,72 Proz.

Die wässrige Lösung des anderen Teiles des obigen Reaktionsproduktes wurde mit Goldchloridlösung versetzt und der entstandene Niederschlag aus heißem Wasser umkrystallisiert. Ich erhielt hierdurch ziemlich schwer lösliche, baumartig verzweigte Nadeln. Baeyer* erhielt dieses Doppelsalz in Gestalt von „Körnern oder warzenförmig vereinigten Prismen“.

Dieses Golddoppelsalz schmilzt bei 154 bis 155° und enthält kein Krystallwasser.

0,3636 g der bei 100° getrockneten Verbindung hinterließen nach dem Glühen 0,1474 Au.

*) a. a. O.



Gefunden

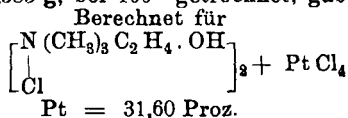
Au = 40,55 Proz.

40,53 Proz.

Während Baeyer die Acetylverbindung des Cholins schon durch Einwirkung von Acetylchlorid auf Cholinchlorid in der Kälte erhielt, konnte ich bei wiederholten Versuchen die Acetylierung des Cholins erst bei 100° realisieren.

Bei einem Versuche, das Goldsalz des Acetylcholins in die Platinverbindung überzuführen, machte ich die Beobachtung, daß die Acetylverbindung leicht in Cholin zurückverwandelt wird. Acetylcholingoldchlorid wurde zu diesem Zwecke in Wasser gelöst, die Lösung mit Schwefelwasserstoff gesättigt, die vom Schwefelgold abfiltrierte und durch Erwärmen vom Schwefelwasserstoff befreite Lösung mit Platinchlorid versetzt und zur Krystallisation gebracht. Hierbei schieden sich nicht die Nadelchen des Acetylcholinplatinchlorids ab, sondern die bekannten, schönen Krystalle des Cholinplatinchlorids.

0,383 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,1216 Pt.



Gefunden:

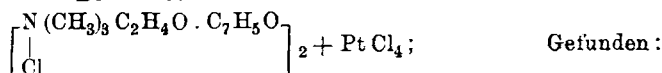
31,74 Proz.

Verhalten von Cholinchlorid gegen Benzoylchlorid.

Nach den günstigen Resultaten, die die Einwirkung von Acetylchlorid auf Cholin ergeben hatte, versuchte ich auf demselben Wege zu den analogen Benzoylverbindungen zu gelangen. Zu diesem Zwecke brachte ich völlig trocknes Cholinchlorid mit einem Ueberschuß von Benzoylchlorid zusammen und erhitze die Mischung in einem geschlossenen Gefäße zwei Stunden lang bei der Temperatur des Wasserbades. Das überschüssige Benzoylchlorid wurde dann durch Verdampfen entfernt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit Platinchloridlösung versetzt. Hierdurch wurde sofort ein hellgelbes, sehr schwer lösliches Doppelsalz ausgeschieden, das aus viel heißem Wasser umkrystallisiert wurde. Es resultierten hierbei feine, gelbe, fadenartig gewundene Kryställchen, die in kaltem Wasser fast unlöslich waren. Der Schmelzpunkt derselben lag bei 206°.

0,2772 g, bei 100° getrocknet, erlitten keinen Gewichtsverlust und hinterließen nach dem Glühen 0,0652 g Pt.

Berechnet für



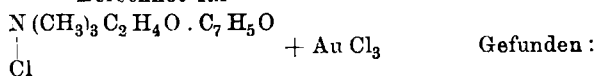
Pt = 23,61 Proz.

23,52 Proz.

Zur Gewinnung des Golddoppelsalzes des Benzoylcholins wurde ein Teil der Platinverbindung mit überschüssigem Chlorkalium zur Trockne verdampft und der Rückstand mit Alkohol ausgezogen. Der Alkohol wurde alsdann durch Verdampfen entfernt, der Verdampfungsrückstand mit wenig Wasser aufgenommen und mit Goldchloridlösung versetzt. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser stellte der zunächst erhaltene Niederschlag hellgelbe, flache Nadeln dar, die sehr beständig waren und bei 183° schmolzen. Dieselben enthielten kein Krystallwasser.

0,1534 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,0568 g Au.

Berechnet für



Au = 35,98 Proz.

35,87 Proz.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Benzoylchlorid ebenso glatt wie Acetylchlorid auf Cholin einwirkt, indem das Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe im Oxäthyl durch die betreffenden Säureradikale ersetzt wird.

Verhalten des freien Cholins gegen Oxyssäuren.

Die Angaben von Gram¹⁾, welcher durch 24stündiges Erhitzen des milchsauren Cholins Neurin erhalten haben wollte, hatten E. Schmidt²⁾ veranlaßt, das Verhalten der Milchsäure gegen Cholin von neuem zu untersuchen. Nach den hierbei erzielten Resultaten haben sich die Ansichten von Gram als irrthümliche herausgestellt, indem das Cholin mit Milchsäure nur in der Weise in Reaktion tritt, daß eine anhydridartige Verbindung aus zwei Molekülen Cholin und einem Molekül Milchsäure unter Austritt von zwei Molekülen Wasser entsteht. Dieselbe ist von E. Schmidt als Laktocholin bezeichnet worden.

¹⁾ Chem. Centralbl. 1888, S. 913 f.

²⁾ Arch. Pharm. 1891, S. 473 ff.

Nach diesen Beobachtungen schien es nicht ohne Interesse zu sein, das Verhalten des Cholins gegen andere Oxysäuren zu studieren, um hierdurch die Frage zu entscheiden, ob diese Eigenschaft nur der Milchsäure eigentümlich ist, oder ob andere Oxysäuren sich gegen Cholin der Milchsäure analog verhalten.

a) *Verhalten von Cholin gegen Oxyessigsäure (Glykolsäure).*

1. Freies Cholin wurde in wässriger Lösung von 4 Proz. mit Glykolsäure, welche in wenig Wasser gelöst war, genau neutralisiert und die Mischung 24 Stunden lang in einem langhalsigen, mit aufgesetztem Trichter verschlossenen Kolben im Wasserbade erhitzt. Die neutrale Reaktion hatte sich hierbei nicht verändert. Wurde die Lösung jedoch durch Eindampfen konzentriert, so reagierte sie, wie ich mich in einer Probe überzeigte, sauer. Die neutrale Mischung versetzte ich mit fast säurefreier Platinchloridlösung, um sie alsdann bei mäßiger Temperatur zur Krystallisation einzudampfen. Es schieden sich allmählich Krystalle aus, die sich jedoch durch das Aussehen und durch den Platingehalt als Cholinplatinchlorid erwiesen.

0,2568 g. bei 100° getrocknet, enthielten 0,0808 g Pt = 31,46 Proz.

Für Cholinplatinchlorid berechnen sich 31,60, für das gesuchte Glykocholinplatinchlorid 29,67 Proz. Pt.

2. Cholin wurde in derselben Weise, wie vorher, mit Glykolsäure neutralisiert und im Wasserbade 72 Stunden lang erhitzt. Die Mischung reagierte auch hiernach noch vollständig neutral, nahm jedoch beim Eindampfen ebenfalls saure Reaktion an. Das aus der neutralen Mischung gewonnene Platindoppelsalz enthielt 31,69 Proz. Pt, bestand somit auch nur aus Cholinplatinchlorid.

3. Ein dritter Versuch, eine Verbindung des Cholins mit Glykolsäure zu gewinnen, wurde in der Weise angestellt, daß fast wasserfreies, reines Cholin mit Glykolsäure in konzentrierter, wässriger Lösung in der Kälte neutralisiert und dieses Liquidum direkt mit alkoholischer Platinchloridlösung versetzt wurde. Der entstandene hellgelbe Niederschlag wurde gesammelt, mit Aetheralkohol vom überschüssigen Platinchlorid befreit und bei 100° getrocknet.

0,4388 g hinterließen nach dem Glühen 0,1394 g Pt = 31,76 Proz.

Bei diesen drei, auf verschiedene Weise angestellten Versuchen gelang es somit nicht, eine dem Laktocholin entsprechende Ver-

bindung des Cholins mit Glykolsäure zu erhalten, vielmehr resultierte bei der Ueberführung der betreffenden Mischung in das Platindoppelsalz stets nur Cholinplatinchlorid.

Berechnet für:	Gefunden:		
$\left[\begin{array}{c} \text{N}(\text{CH}_3)_3 \text{ C}_2 \text{ H}_4 \text{ OH} \\ \\ \text{Cl} \end{array} \right]_2 + \text{Pt Cl}_4$	I.	II.	III.
	31,46 Proz.,	31,69 Proz.,	31,76 Proz.
Pt: 31,60 Proz.			

b. Verhalten von Cholin gegen Aethylidenmilchsäure.

Zur Bestätigung der von E. Schmidt gewonnenen Resultate, neutralisierte ich wässrige, vierprozentige Cholinlösung mit Aethylidenmilchsäure und setzte die Mischung in einem mit Trichter verschlossenen Kolben 24 Stunden lang der Temperatur des Wasserbades aus. Die Mischung reagierte darauf noch vollkommen neutral. Eine Probe wurde im Wasserbade eingeeengt, wobei die Mischung, je konzentrierter sie wurde, eine immer stärker werdende, saure Reaktion annahm. Die neutrale Mischung wurde in das Platindoppelsalz übergeführt. Die nach dem Eindampfen aus der Lösung sich ausscheidenden Nadeln wurden aus Wasser umkrystallisiert, wodurch ein Platindoppelsalz erhalten wurde, welches dem Aussehen nach mit der von E. Schmidt beschriebenen und mir zum Vergleich übergebenen Verbindung vollkommen übereinstimmte: „centimeterlange, säulenförmige Krystalle von mehreren Millimetern Breite und Dicke, deren beide Enden meist abgeschrägt oder dachförmig ausgebildet sind. — Der Schmelzpunkt dieser Verbindung lag bei 220—221°.

0,1796 g des zwischen Fliesspapier getrockneten Salzes verloren nach längerem Trocknen bei 100° 0,0048 g an Gewicht, entsprechend 2,66 Proz. H₂O, und hinterliessen nach dem Glühen 0,0494 g Pt. = 27,55 Proz.

Berechnet für:	Gefunden:
$\begin{array}{c} \text{Cl N}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ O} \text{ --- } > \text{CH} \text{ --- } \text{CH}_3 + \text{Pt Cl}_4 + 2 \text{ H}_2 \text{ O} \\ \\ \text{CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ O} \cdot \text{OC} \end{array}$	Pt: 27,55 Proz.
Pt: 27,57 Proz.	

Beim Trocknen des Platindoppelsalzes bei 100° entweicht das Krystallwasser nur teilweise (= 2,66 Proz., während sich für 2 Moleküle H₂O = 5,1 Proz. berechnen). Das von mir dargestellte Lak-

tocholinplatinchlorid stimmt somit vollständig mit dem von E. Schmidt erhaltenen überein.

c) Verhalten des freien Cholins gegen Aethylenmilchsäure.

Ein gleicher Versuch wie mit der Aethylidenmilchsäure wurde auch mit der Aethylenmilchsäure (β -Oxypropionsäure) angestellt. Die Aethylenmilchsäure wurde aus reiner β -Jodpropionsäure durch Umsetzen mit frisch gefälltem, feuchtem Silberoxyd gewonnen und mit einprozentiger Cholinlösung bis zur neutralen Reaktion versetzt. Die Mischung wurde in der oben angegebenen Weise im Wasserbade erhitzt. Es zeigte sich, daß die Aethylenmilchsäure mit Cholin keine dem Laktocholin isomere Verbindung bildet. Das aus der neutralen Mischung dargestellte Platinsalz zeigte nur die Zusammensetzung des Cholinplatinchlorids.

0,2168 g bei 100° getrocknet, gaben 0,0688 Pt = 31,71 Proz Cholinplatinchlorid verlangt 31,6 Proz. Pt.

d) Verhalten von Cholin gegen Oxyisobuttersäure.

Wässrige Cholinlösung (1 : 25) wurde mit Oxyisobuttersäure neutralisiert und in derselben Weise, wie bei den vorhergehenden Versuchen, 24 Stunden lang im Wasserbade erhitzt. Die neutrale Lösung, welche beim Eindampfen saure Reaktion annahm, wurde alsdann ebenfalls in die Platinverbindung übergeführt. Die zuerst erhaltenen Nadeln nahmen nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser dieselbe Gestalt an, wie sie das Laktocholinplatinchlorid besitzt. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung lag bei 221°.

0,340 g, über Schwefelsäure getrockneter Substanz gaben 0,0922 g Pt.

0,3384 g über Schwefelsäure getrockneten Salzes verloren nach längerem Trocknen bei 100° 0,004 an Gewicht = 1,18 Proz. H₂O und hinterließen nach dem Glühen 0,0918 gr Pt.

Bei der Elementaranalyse ergaben 0,2272 g der über Schwefelsäure getrockneten Platinverbindung 0,1928 g CO₂ und 0,0986 g H₂O

Berechnet für:	Gefunden:	
	I.	II.
$\left[\begin{array}{c} \text{Cl} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{O} \text{ — } \text{C} \text{ — } \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{O} \cdot \text{OC} \text{ — } \text{C} \text{ — } \text{CH}_3 \\ \text{Cl} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \end{array} \right] + \text{Pt Cl}_4 + 2 \text{H}_2\text{O}$	C : 23,14	—
	H : 4,82	—
	Pt : 27,12	27,12
C : 23,34 Proz.		
H : 5,00 „		
Pt : 27,03 „		

Die zwei Moleküle Krystallwasser, welche diese Verbindung enthält, sind, wie beim Laktocholinplatinchlorid, sehr fest gebunden und können daher durch Trocknen bei 100° nur teilweise entfernt werden.

Zur weiteren Charakterisierung des Oxyisobutyrocholins versuchte ich die oben beschriebene Platinverbindung desselben in das Goldsalz überzuführen. Zu diesem Zwecke dampfte ich die wässrige Lösung des Oxyisobutyrocholinplatinchlorids mit Chlorkalium im Ueberschuß zur Trockne ein, extrahierte den Rückstand mit Alkohol und versetzte die nach dem Verdunsten des Alkohols zurückgebliebene Masse mit Goldchloridlösung. Ich erhielt ein in gelben Nadeln krystallisierendes Golddoppelsalz, das sich aber bei der Analyse nur als Cholingoldchlorid erwies.

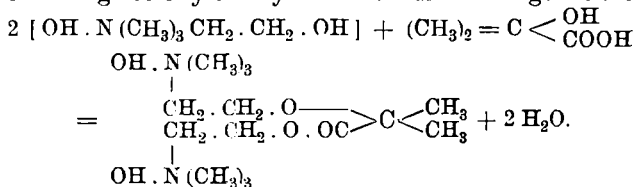
0,2804 g, bei 100° ohne Gewichtsverlust getrocknet, gaben 0,1245 g Au = 44,40 Proz.

Nach diesem negativen Resultate versuchte ich die Golddoppelverbindung des Oxyisobutyrocholins in der Weise zu erhalten, daß ich zu der Cholin und Oxyisobuttersäure enthaltenden Mischung, nachdem sie 6 Tage lang im Wasserbade erwärmt war, direkt Goldchloridlösung zusetzte. Aus der etwas eingeeengten Lösung schieden sich allmählich gelbe Nadeln ab, die dem Cholingoldchlorid sehr ähnlich sahen.

0,1452 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,0644 g Au.	
Berechnet für	Gefunden:
N(CH ₃) ₃ C ₂ H ₄ · OH	I. II.
+ AuCl ₃	Au: 44,40, 44,35 Proz.
Cl	
Au: 44,41 Proz.	

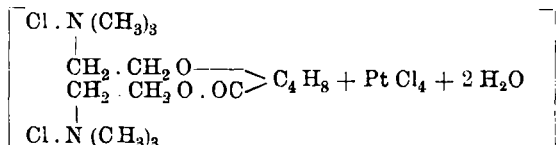
Aus diesen Resultaten geht hervor, daß die Oxyisobuttersäure unter den angeführten Bedingungen sich dem Cholin gegenüber genau so verhält, wie die Aethylidenmilchsäure. Das Platinsalz des Oxyisobutyrocholins in das Goldsalz überzuführen, sowie letzteres direkt zu gewinnen, lieferte bis jetzt ebenso wie bei dem Laktocholin nur ein negatives Resultat.

Die Bildung des Oxyisobutyrocholins illustriert folgende Gleichung:



c) *Verhalten von Cholin gegen Oxyvaleriansäure.*

Neutralisiert man 4 prozentige Cholinlösung mit Oxyvaleriansäure und erhitzt die Mischung sechs Tage lang im Wasserbade, so erhält man mit Platinchlorid eine Verbindung, welche die Zusammensetzung



besitzt. Sie krystallisiert in langen, kompakten Nadeln und ist in Wasser ziemlich leicht löslich. Ihr Schmelzpunkt liegt zwischen 223 und 224°. 0,2596 g über Schwefelsäure getrockneter Substanz verloren nach längerem Trocknen bei 100° 0,010 g an Gewicht (= 3,84 Proz. H₂O) und hinterliessen nach dem Glühen 0,069 g Pt

Berechnet für
obige Verbindung (+ 2 H₂O)

Pt: 26,51 Proz.

Gefunden:

Pt: 26,57 Proz.

Auch dieses Platindoppelsalz verliert nach längerem Trocknen bei 100° nur einen Teil seines Krystallwassers. Für 2 Moleküle H₂O berechnen sich 4,90 Proz., während nur 3,84 Proz. gefunden wurden.

Von dem Versuche, das der Platinverbindung entsprechende Golddoppelsalz zu gewinnen, nahm ich Abstand, in Erwägung der negativen Resultate, die bei den Verbindungen des Cholins mit Aethylidenmilchsäure und Oxyisobuttersäure erzielt wurden.

f) *Verhalten von Cholin gegen Salicylsäure.*

Cholin wurde in 4 prozentiger Lösung mit Salicylsäure neutralisiert, wobei sich die Salicylsäure mit Leichtigkeit in der Cholinlösung auflöste, und die Mischung 6 Tage lang auf dem Wasserbade in einem Kolben, der mit einem Trichter verschlossen war, erwärmt. Das Gemisch reagierte neutral, wurde es aber durch Eindampfen konzentriert, so nahm es, im Gegensatz zu den vorher mit Cholin und Oxyssäuren der Fettreihe gemachten Beobachtungen, infolge einer Verflüchtigung der Salicylsäure mit den Wasserdämpfen eine stark alkalische Reaktion an.

Die neutrale Lösung wurde mit Platinchlorid versetzt, wobei sofort freie Salicylsäure in kleinen Krystallen ausgeschieden wurde.

Die erhaltene Platinverbindung glich in dem Aussehen und in der Zusammensetzung vollkommen dem Cholinplatinchlorid. Gefunden: Pt 31,60 Proz.; berechnet 31,60 Proz.

Es war somit auf diesem Wege eine Verbindung des Cholins mit Salicylsäure nicht erhalten worden.

Ich habe dann einen weiteren Versuch in der Weise angestellt, daß ich Cholin in ziemlich konzentrierter Lösung mit Salicylsäure neutralisierte und diese Mischung, ohne vorher zu erwärmen, mit säurefreiem Platinchlorid versetzte.

Das mit freier Salicylsäure vermischte, direkt ausgeschiedene Platinsalz wurde alsdann mit Aetheralkohol gewaschen. Nach dem Trocknen zeigte es jedoch ebenfalls die Zusammensetzung des Cholinplatinchlorids. Gefunden 31,63 Proz. Pt.

Nach den vorstehenden Beobachtungen gewinnt es den Anschein, als ob alle Oxysäuren der Milchsäurereihe, welche die Hydroxylgruppe in der α -Stellung enthalten, mit Ausnahme der Glykolsäure, mit Cholin Verbindungen eingehen, welche sich aus 2 Mol. Cholin und 1 Mol. der betreffenden Oxysäure minus 2 H_2O zusammensetzen. Dieselben liefern Platindoppelsalze, die anscheinend in demselben System krystallisieren und 2 Mol. Krystallwasser enthalten. Das Krystallwasser läßt sich durch Erhitzen bei 100° nur teilweise entfernen. Die Schmelzpunkte der Platinsalze zeigen eine gewisse Regelmäßigkeit.

Laktocholinplatinchlorid schmilzt bei $220-221^\circ$; Oxyisobutyrocholinplatinchlorid bei 221° , Oxyvalerocholinplatinchlorid bei 223 bis 224° .

Die freien, anhydridartigen Verbindungen nehmen beim Eindampfen ihrer wässerigen Lösungen saure Reaktion an und sind sehr unbeständig. Es gelingt nicht, ihre Golddoppelverbindungen herzustellen, da unter den verschiedensten Bedingungen stets nur die Goldverbindung des Cholins gewonnen wird.

Oxysäuren der Milchsäurereihe, deren Hydroxyl der Carboxylgruppe nicht benachbart ist, geben dagegen anscheinend keine, den aus α -Oxysäuren und Cholin entstehenden anhydridartigen Körpern analoge Verbindungen. Auch konnte durch Zusammenbringen von Salicylsäure mit Cholin eine jenen entsprechende Verbindung nicht erhalten werden.

Die Versuche sollen noch auf andere Oxysäuren ausgedehnt werden.

Destillationsversuche mit Cholin.

Ueber das Verhalten des Cholins bei der Destillation liegen, wie aus dem Nachstehenden hervorgeht, Versuche von Arndt, Wurtz und Harnack vor, deren Resultate jedoch wesentlich von einander abweichen. In Erwägung dieses Umstandes habe ich zur Klärung dieser Widersprüche das Cholin unter verschiedenen Bedingungen der Destillation unterworfen.

Zunächst gab mir die sonderbare Beobachtung, welche E. M. Arndt*) gelegentlich der Untersuchung der Brechwurzel über die Flüchtigkeit des Cholins gemacht zu haben glaubt, Veranlassung, diese Versuche zu wiederholen und auf ihre Richtigkeit zu prüfen.

E. M. Arndt erhitzte ein Gemisch aus Brechwurzel, Natriumcarbonat und Eisenchlorid mit Wasser und etwas Alkohol am Rückflusskühler, destillierte dann ab und fing das Destillat in Salzsäure auf. Nach dem Einengen des salzsauren Destillats und darauf folgendem Destillieren desselben mit Natronlauge erhielt Arndt Trimethylamin. Wesentlich anders soll sich dagegen das Resultat gestaltet haben, als das erste, in Salzsäure aufgefangene Destillat nach dem Eindampfen mit Barythydrat der Destillation unterworfen wurde. Hierdurch soll eine Base unzersetzt überdestillieren, ohne daß dabei ein Geruch nach Trimethylamin auftritt.

Ich habe den bezüglichen Versuch zunächst in folgender Weise angestellt:

5 g reines Cholinchlorid wurden in wenig Wasser gelöst und in einer kleinen, tubulierten, mit Liebig'schem Kühler verbundenen Retorte mit einer gesättigten Lösung von Barythydrat im Ueberschuß der Destillation unterworfen. Die Destillation wurde auf dem Drahtnetz bei anfangs mäßiger, dann nach und nach gesteigerter Temperatur ausgeführt.

Daß durch Barythydrat Cholin aus salzsaurer Lösung als freie Base eliminiert wird, ist wohl selbstverständlich. Daß aber Cholin bei der darauffolgenden Destillation unzersetzt übergeht, muß ich als einen Irrtum bezeichnen, da schon der bei Ausführung dieser

*) Inauguraldissertat. Berlin 1890. Apotheker-Zeitung 1890, No. 102, S. 780 f.

Operation auftretende Geruch nach Trimethylamin die eintretende Zersetzung desselben dokumentiert. Ich habe das bei der Destillation entwickelte Gas in Salzsäure aufgefangen und das Platindoppelsalz daraus dargestellt. Davon enthielten:

0,3427 g (bei 100° getrocknet) 0,1262 g Pt.

Berechnet für:

$[N(CH_3)_3 \cdot HCl]_2 + PtCl_4$

Pt: 36,87 Proz.

Gefunden:

36,82 Proz.

Aus der Mutterlauge des erhaltenen Trimethylaminplatinchlorids war keine andere Verbindung zu erhalten.

Bei diesem Versuche, welcher analog dem von Arndt ausgeführt worden war, war somit keine Spur von Cholin unzersetzt übergegangen.

Im Anschluß an obigen Versuch habe ich zu konstatieren versucht, ob das freie Cholin überhaupt mit Wasserdämpfen überdestilliert, wie man wohl nach den Angaben von Arndt erwarten sollte.

Reines, freies Cholin, aus dem Chlorid mittelst feuchten Silberoxyds erhalten, wurde zu diesem Behufe im Verhältnis von 1 : 25 in Wasser gelöst und diese Lösung aus einer mit Kühler versehenen Retorte destilliert. — Es ging zunächst reines Wasser über. In den fraktioniert aufgefangenen Anteilen des Destillats war eine alkalische Reaktion nicht wahrzunehmen, ebensowenig machte sich der Geruch nach Trimethylamin bemerkbar. Nachdem jedoch das Wasser zum größten Teil übergegangen war, entwickelten sich Trimethylaminämpfe, die in vorgelegtem, gekühltem Wasser aufgefangen wurden. Gleichzeitig verdichtete sich schon in dem Kühler, wenn auch nur in wenigen Tropfen, eine Flüssigkeit, die sich in dem Wasser der Vorlage auflöste. Die Destillation wurde nur so weit fortgesetzt, daß noch ein Rückstand in der Retorte verblieb. Letzterer wurde nach Ansäuern mit Salzsäure und Umwandlung in das Platindoppelsalz als unzersetztes Cholin charakterisiert.

Das Destillat wurde mit Salzsäure neutralisiert. Als dies geschehen war, machte sich in der Flüssigkeit ein eigentümlicher, stechender, nicht gerade unangenehmer Geruch bemerkbar. Ich suchte diesen Körper, welchem die Mischung ihren eigentümlichen Geruch verdankte, von dem salzsauren Trimethylamin bzw. den noch in der Mischung etwa vorhandenen Körpern dadurch zu trennen,

dafs ich einen Dampfstrom durch die Flüssigkeit leitete. Ich erhielt auf diese Weise ein wässeriges Destillat, welches neutral reagierte, und dessen Geruch mit dem zuerst wahrgenommenen identisch war. Da dieser Geruch Aehnlichkeit mit dem der Aldehyde besafs, führte ich einige Reaktionen aus, die die eventuelle Gegenwart einer derartigen Verbindung darthun konnten.

1. Eine Probe der Flüssigkeit wurde mit schwach ammoniakalischer Silbernitratlösung versetzt: die Silberlösung wurde nach einiger Zeit reduziert, eine Spiegelbildung trat dabei jedoch nicht auf.

2. Mit schwefliger Säure entfärbte Fuchsinlösung wurde sofort wieder intensiv rotviolett gefärbt.

3. Eine verdünnte Lösung von Kaliumpermanganat wurde entfärbt.

4. Eine mit Natronlauge schwach alkalisch gemachte Lösung von Diazobenzolsulfosäure gab mit der mit Natronlauge versetzten Flüssigkeit nach einiger Zeit eine Rotviolett färbung.

5. Salzsaurer m-Diamidobenzol wurde intensiv gelb gefärbt.

Nach diesem Ergebnis ist es wahrscheinlich, dafs neben den anderen Körpern, die bei der Destillation von Cholin auftreten, auch eine aldehydähnliche Substanz gebildet wird, bezw. dafs dabei eine Verbindung entsteht, die sich in ihrem Verhalten gegen diese Reagentien wie ein Aldehyd verhält. Ich komme später auf diesen Körper nochmals zurück.

Das von dem aldehydartigen Körper befreite Destillat wurde, nachdem es etwas eingeengt war, mit Platinchloridlösung versetzt. Ich erhielt aufser dem, in ziemlich reichlicher Menge gebildeten Trimethylaminplatinchlorid noch eine geringe Menge eines anderen Platindoppelsalzes, das sich nur äufserst schwierig von dem erstgenannten trennen liefs. Ich las die Krystalle des Trimethylaminplatinchlorids, so gut es ging, aus und verwandte einen Teil davon zu einer Platinbestimmung, wobei $0,3427 \text{ g} = 0,1244 \text{ g Pt} = 36,72 \text{ Proz.}$ lieferten.

Berechnet für:	
$[\text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{HCl}]_2 + \text{Pt Cl}_4$	Gefunden:
Pt: 36,87 Proz.	36,72 Proz.

Die wenigen kleinen Krystalle des anderen Salzes, die mit Trimethylaminplatinchlorid verunreinigt waren, führte ich behufs weiterer Kennzeichnung in das Goldsalz über. Nach öfterem Umkrystallisieren erhielt ich kleine, gelbe Nadeln, die anscheinend rein

waren. Es enthielten $0,1898 \text{ g} = 0,0874 \text{ g Au}$, entsprechend einem Gehalte von 46,04 Proz., der dem des Neuringoldchlorids nahe kommt; letztere Verbindung verlangt 46,29 Proz. Au.

Der dritte Destillationsversuch wurde mit wasserfreiem Cholin ausgeführt. Das hierzu verwendete freie Cholin war aus dem reinen Chlorid durch Silberoxyd gewonnen und, nachdem die wässerige Lösung zur Sirupdicke eingedampft war, durch längeres Stehenlassen über Schwefelsäure vollständig von Wasser befreit worden. Die Destillation selbst führte ich in derselben Weise aus, wie bei den vorher beschriebenen Versuchen, dieselbe wurde aber hier weiter fortgesetzt.

Nach kurzem Erhitzen machte sich schon der Geruch nach Trimethylamin bemerkbar. Letzteres fing ich in einer gekühlten Vorlage, die mit Wasser beschickt war, auf. In dem Rohr des Kühlers kondensierte sich wieder eine gelbliche Flüssigkeit, ähnlich der, welche ich schon beim vorhergehenden Versuche wahrgenommen hatte. Dieselbe konnte jedoch ihrer geringen Menge wegen nicht näher charakterisiert werden. Wahrscheinlich bestand sie aus Glykol, dem Polyäthylenglykole beigemischt waren, die aus Glykol durch Fixierung von Aethylenoxyd gebildet werden.²⁾

Als nach der Beendigung der Destillation das Destillat mit Salzsäure neutralisiert war, besaß es denselben eigentümlich stechenden Geruch, der auch bei der Destillation der wässerigen Cholinlösung auftrat. Ich trieb diese Verbindung wieder durch Destillation mit Wasserdampf über, um dieselbe weiter zu charakterisieren, während die davon befreite Flüssigkeit eingeengt und mit Platinchloridlösung versetzt wurde. Es schieden sich auch hier zwei verschiedene Doppelsalze aus, von denen das eine in der Form des Cholinplatinchlorids krystallisierte. Nachdem diese Krystalle ausgelesen, gelang es mir noch einige kleine Oktaëder zu isolieren, die Aehnlichkeit mit Neurinplatinchlorid zeigten. Ich konnte von dem letzteren Salze nur die Bestimmung des Schmelzpunktes ausführen; derselbe lag zwischen 211 und 212° . Neurinplatinchlorid schmilzt bei 213 – 214° .

Das in größerer Menge gebildete Platinsalz erwies sich in der That als Cholinplatinchlorid. Dasselbe war wasserfrei, es enthielten $0,1918 \text{ g} = 0,0608 \text{ Pt} = 31,69 \text{ Proz.}$ Berechnet sind $31,60 \text{ Proz. Pt.}$

²⁾ Vergl. Wurtz, Ann. Chem. Pharm. Suppl. VI, S. 200 f.

Als Rückstand war im Retortenhalse eine geringe Menge eines gelbbraunen, dicken, nach einiger Zeit verharzenden Oeles zurückgeblieben. Diesen Rückstand konnte ich jedoch der geringen Menge wegen nicht untersuchen. Dagegen habe ich versucht, jenen aldehydartigen Körper zu charakterisieren, ohne jedoch zu einem greifbaren Resultate zu gelangen. Ich mußte annehmen, daß, falls ich es mit einem Aldehyd zu thun hätte, sich durch Oxydation desselben die entsprechende Säure bilden würde, durch deren Bestimmung dann auch die chemische Natur des fraglichen Aldehyds erkannt werden konnte. Ich verfuhr zu diesem Zwecke in der Weise, daß ich die wässerige Lösung jenes Körpers mit einer verdünnten Lösung von Kaliumpermanganat so lange versetzte, bis letztere nicht mehr entfärbt wurde. Nach Entfernung des ausgeschiedenen Mangansuperoxyds wurde zu der die eventuell gebildete Säure enthaltenden Lösung verdünnte Schwefelsäure hinzugefügt und versucht, die Säure mit Wasserdampf überzutreiben. Dies liefs sich jedoch nicht realisieren; das Destillat zeigte durchaus keine saure Reaktion. Ich suchte daher die Säure dadurch zu gewinnen, daß ich den Destillationsrückstand zunächst mit Natronlauge neutralisierte und die Flüssigkeit zur Trockne verdampfte. Den trocknen Rückstand durchfeuchtete ich mit verdünnter Schwefelsäure und suchte nun die eventuell vorhandene, organische Säure mit Aether auszuschütteln. Dies war jedoch ebenfalls erfolglos. Das Gleiche gilt von einem weiteren Versuche, der mit Alkohol an Stelle von Aether ausgeführt wurde.

Vergleiche ich nun die bei den Destillationsversuchen mit Cholin von mir gemachten Beobachtungen mit den Resultaten, die vor meinen Untersuchungen von verschiedenen Seiten gewonnen sind, so finde ich, daß meine Ergebnisse mit den früher erzielten nur teilweise im Einklange stehen.

Zunächst muß ich der Behauptung des Herrn E. M. Arndt entgegentreten, daß das Cholin eine flüchtige Base sei. Schon Wurtz¹⁾ sagt: „ . . . man kann unmöglich annehmen, daß eine solche Ammoniumbase wie das Neurin (bei ihm gleich Cholin) unverändert überdestilliere.“ Diese Voraussetzung hat Wurtz durch direkte Versuche bewiesen. Daß Barythydrat eine andere Wirkung

¹⁾ Ann. Chem. Suppl. VI, S. 201.

auf Cholin ausüben soll wie Aetznatron, ist an sich schon sehr unwahrscheinlich. Da das Cholin sich schon beim Erhitzen zersetzt, so wird diese Zersetzung bei Gegenwart einer stärkeren, anorganischen Base noch viel leichter vor sich gehen.

Was meinen zweiten Versuch betrifft, das Cholin in wässriger Lösung der Destillation zu unterwerfen, so kann ich die Wurtz'schen²⁾ Untersuchungen nur bestätigen. Wie jener Forscher, beobachtete auch ich, daß man die verdünnte, wässrige Lösung des Cholins im Kochen erhalten kann, ohne daß sie eine merkliche Zersetzung erleidet. Wird die Lösung aber stark konzentriert, so tritt eine Zersetzung ein, und zwar entsteht dabei Trimethylamin und Glykol, bezw. Aethylenoxyd.

In Bezug auf jenen, die Aldehydreaktionen gebenden Körper, dessen Auftreten unter obigen Bedingungen beobachtet wurde, muß ich es dahingestellt sein lassen, ob in demselben in der That ein Aldehyd vorlag, umsomehr, als es mir nicht gelungen ist, die entsprechende Säure zu gewinnen. Wie erwähnt, entsteht nach Wurtz beim Erhitzen von Cholin Glykol. Es ist nun bekannt, daß Glykole schon beim starken Erhitzen unter Austritt von Wasser in Aldehyde übergehen können. Die gleiche Erscheinung könnte daher auch in diesem Falle eingetreten sein. Allerdings wäre dann unter den obwaltenden Bedingungen die Bildung von Acetaldehyd zu erwarten gewesen, mit welchem der fragliche Körper auch in dem Geruche und in den Reaktionen Aehnlichkeit hatte. Acetaldehyd dürfte jedoch kaum in diesem Falle vorgelegen haben, da bei der Oxydation weder Essigsäure, noch eine andere flüchtige Säure resultierte.

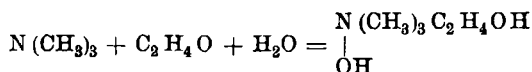
Die Destillation von vollkommen entwässertem, reinem Cholin verläuft in etwas anderer Weise, wie die beiden oben beschriebenen Destillationsversuche. Ich konnte hierbei die Gegenwart von Cholin im Destillate konstatieren, außerdem fand sich, wie erwähnt, auch hier ein aldehydartiger Körper vor, sowie eine Base, von welcher der Schmelzpunkt des Platindoppelsalzes bei 211—212° lag. In der Retorte verblieb eine geringe Menge eines dicken, braungelben Oeles.

Was die Gegenwart von Cholin im Destillate betrifft, so bin ich der Ansicht von Wurtz³⁾, daß sich bei der Zersetzung des

²⁾ Ann. Chem. Suppl. VI, S. 200 f.

³⁾ a. a. O.

Cholins aus dem zunächst gebildeten Glykol durch Austritt von Wasser Aethylenoxyd gebildet hat, welches sich dann mit dem Trimethylamin bei Gegenwart von Wasser wieder zu Cholin vereinigt:



Das Auftreten eines aldehydartigen Körpers scheint Wurtz beim Erhitzen von Cholin nicht bemerkt zu haben, wenigstens erwähnt er in seinen Abhandlungen nichts davon. Ich war geneigt, anzunehmen, daß der eigentümliche Geruch, bezw. die oben angeführten Reaktionen dem Aethylenoxyd zuzuschreiben sind, da letzteres verschiedene Eigenschaften mit den Aldehyden teilt.⁴⁾ Ich habe mich in der That auch überzeugt, daß sich reines Aethylenoxyd ebenso wie die Aldehyde gegen fuchsin-schweifige Säure verhält, daß Lösungen von Diazobenzolsulfosäure, wie auch von m-Diamidobenzol in derselben Weise dadurch gefärbt werden, wie es für die Aldehyde charakteristisch ist. Dabei ist allerdings zu bemerken, daß die Reaktionen mit Aethylenoxyd viel langsamer eintreten, als es bei den Aldehyden der Fall ist. Meine Vermutung, daß der fragliche, aldehydartige Körper mit Aethylenoxyd identisch sei, schien jedoch aus folgenden Gründen unrichtig zu sein: Zur Kondensierung des Destillats war die Vorlage stets mit Wasser beschickt gewesen. Aethylenoxyd aber soll bei Gegenwart von Wasser ziemlich rasch ein Molekül H_2O aufnehmen und sich dabei in Glykol verwandeln; der eigentümliche Geruch hätte daher, wenn er von Aethylenoxyd hergerührt hätte, nach kurzer Zeit verschwinden müssen. Dies war jedoch nicht der Fall. Ja sogar als die trimethylaminhaltige Flüssigkeit mit überschüssiger Salzsäure der Destillation unterworfen wurde, zeigte das Destillat noch den unveränderten Aldehydgeruch. Direkte Versuche mit verdünnter wässriger Aethylenoxydlösung haben aber gelehrt, daß sich eine derartige Flüssigkeit längere Zeit bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahren läßt, ohne daß der eigenartige, charakteristische, an Aldehyd erinnernde Geruch verschwindet. Auch wenn eine derartige Lösung, nach dem Ansäuern mit Salzsäure, destilliert wird, zeigt das Destillat noch jenen Geruch. Nach diesen Beobachtungen

⁴⁾ vergl. Wurtz, Ann. Chem. 110, S. 127.

erscheint es daher wahrscheinlich daß jener aldehydähnliche Körper doch wohl im Wesentlichen nur als Aethylenoxyd, dessen Bildung unter obigen Versuchsbedingungen leicht verständlich ist, anzusprechen ist.

Nach den wenigen Beobachtungen, welche an der zweiten, im Destillat von wässerigem, wie wasserfreiem Cholin vorhandenen Base gemacht wurden, könnte man vermuten, daß sich aus einem Teile des Cholins durch Wasserabspaltung eine kleine Menge Trimethylvinylammoniumhydroxyd, Neurin, gebildet habe. Denn das Golddoppelsalz dieser Base verlangt 46,29 Proz. Au, während ich 46,04 Proz. fand. Auch das in Oktaëdern krystallisierende Platinsalz des Neurins schmilzt bei 213—214⁰,*) während ich den Schmelzpunkt jener kleinen Oktaëder bei 211—212⁰ fand. In dieser Vermutung bestärkte mich eine Beobachtung von Harnack,**) welcher freies Cholin sowohl, als auch das Chlorid dieser Base der trocknen Destillation unterwarf. Harnack stellte, nachdem er das zunächst erhaltene Destillat mit Barythydrat von Neuem destilliert hatte, aus dem nun gewonnenen Destillate ein Golddoppelsalz dar, aus dessen Analyse er die Formel $N(CH_3)_2C_2H_4.OH$ ableitet, eines Körpers, der als Oxäthyl dimethylamin zu bezeichnen sein würde. Das Golddoppelsalz desselben soll das Molekulargewicht 428 besitzen, aus dem sich berechnen für C: 11,21 Proz., H: 2,80 Proz., Au: 45,80 Proz. Gefunden wurden von Harnack: C: 10,88 Proz., H: 3,09 Proz., Au: 46,28 Proz. Von mir wurden gefunden: Au: 46,04 Proz. Vergleichen wir diese Daten mit den für Neuringoldchlorid erforderlichen Prozentzahlen, welche für C: 14,34, H: 2,82, Au: 46,29 betragen müßten, so bemerken wir eine große Differenz nur im Kohlenstoffgehalt, während Gold- und Wasserstoffgehalt ziemlich genau auf Neuringoldchlorid passen würden. Dabei arbeitete Harnack mit unreinem Material, wie er in seiner Arbeit ausdrücklich bemerkt. Die eine Goldbestimmung und die eine Elementaranalyse Harnack's können daher wohl nicht als streng beweisend für Oxäthyl dimethylamin anzusehen sein. Dabei bin ich jedoch weit entfernt, die von mir beobachtete Base auf Grund der wenigen Versuchsdaten als Neurin anzusprechen, obschon die Bildung des

*) Bode, Inauguraldissertation. Marburg 1889.

**) Archiv experim. Path. Pharm. V., S. 182 f.

letzteren aus Cholin näher liegt als die des Oxäthyltrimethylamins. Wenn Harnack^{*)} dagegen meint, Wurtz habe die gleiche Base, wie er, in den Händen gehabt, habe dieselbe jedoch fälschlich für Cholin gehalten, so muß ich dieser Annahme widersprechen, da sich thatsächlich in der Vorlage Cholin vorfindet, wie ich durch die Analyse des höchst charakteristischen Platindoppelsalzes nachweisen konnte. Außerdem ist dieses Doppelsalz in seinem Aussehen und in der Art seiner Abscheidung so charakteristisch, daß eine Verwechselung dieser Verbindung mit einer anderen kaum möglich ist.

Verhalten von Cholin gegen Salpetersäure.

O. Schmiedeberg und E. Harnack¹⁾ gewannen durch Einwirkung von konzentriertester Salpetersäure auf Cholin, welches sie teils aus Hühnereiern, teils auf synthetischem Wege aus Aethylenchlorhydrin und Trimethylamin dargestellt hatten, neben anderen Produkten eine Base, die ihrer spezifisch giftigen Wirkung nach mit dem Muscarin, jenem äußerst giftigen Prinzip des Fliegenpilzes, identisch war. Durch Einwirkung von verdünnter Salpetersäure auf Cholin soll nach Angabe der genannten Forscher dagegen eine Verbindung entstehen, die als ein Nitroderivat derjenigen Base aufzufassen wäre, die Harnack²⁾ bei der trockenen Destillation des Cholins bzw. dessen Chlorids erhalten haben will. Jene Base soll, wie ich früher erwähnte, unter Austritt einer Methylgruppe aus Cholin entstanden sein, der Nitroverbindung würde also die Konstitution $N(CH_3)_2 C_2 H_4 \cdot O NO_2$ zuzuerteilen sein. Muscarin soll durch Einwirkung von verdünnter Salpetersäure auf Cholin kaum in Spuren gebildet werden, während Betain, welches bei gemäßigter Oxydation des Cholins fast ausschließlich auftritt, von Schmiedeberg und Harnack nicht beobachtet wurde.

Ich bin der Untersuchung der Einwirkungsprodukte von Salpetersäure auf Cholin von neuem wieder näher getreten, um das hierbei gebildete Muscarin mit dem Fliegenpilzmuscarin und dem von Berlinerblau dargestellten muscarinartigen Körper vergleichen zu können.

*) a. a. O.

1) Archiv f. experim. Path. und Pharm. VI., S. 100 f.

2) ibid. V, S. 187.

a) *Einwirkung von konzentrierter (sp. G. = 1,4) Salpetersäure auf Cholin.*

Wie Schmiedeberg und Harnack³⁾ benutzte auch ich hierzu als Ausgangsmaterial das Cholinplatinchlorid. Ich löste zunächst das fein gepulverte Cholinplatinchlorid in konzentrierter Salpetersäure (1,4 sp. G.) auf, dampfte dann die Lösung im Wasserbade zur Trockne ein, um den Rückstand dann weiter auf dem Drahtnetze über einer sehr kleinen Flamme unter fortwährendem Umrühren durch vorsichtiges Erhitzen möglichst von Salpetersäure zu befreien. Die trockne Masse wurde dann zur vollkommenen Entfernung der noch vorhandenen Spuren von Salpetersäure mit Alkohol ausgewaschen und der Rückstand mit kaltem Wasser behandelt, um unoxydiertes Cholinplatinchlorid, welches in kaltem Wasser ziemlich leicht löslich ist, von dem gebildeten Muscarinplatinchlorid zu trennen. Die mit kaltem Wasser erzielte Lösung wurde wieder zur Trockne verdampft und von neuem in vorbeschriebener Weise mit konzentrierter Salpetersäure behandelt. Die erhaltenen Oxydationsprodukte wurden schliesslich in heissem, salzsäurehaltigem Wasser gelöst und die daraus gewonnenen Krystalle durch Umkrystallisieren gereinigt.

Nach Schmiedeberg und Harnack⁴⁾ tritt dieses Muscarinplatinchlorid in Form von mehr oder weniger gut ausgebildeten Oktaëdern auf, welche selten die Grösse eines Stecknadelkopfes überschreiten. Zuweilen sollen die oktaëdrischen Formen zu eigentümlichen, spitz zulaufenden, federfahnenähnlichen Aggregaten vereinigt sein. Ich erhielt ebenfalls beide Krystallformen, machte dabei aber die Beobachtung, dass man beim Umkrystallisieren der Oktaëder auch stets wieder Oktaëder erhält, dass andererseits aber die federfahnenähnlichen Gebilde beim Umkrystallisieren wieder dieselbe Form annehmen. Um beide Formen von Krystallen gesondert analysieren zu können, trennte ich dieselben durch Auslesen, indem ich vermutete, es könnte sich hier um zwei verschiedene Verbindungen handeln.

³⁾ Arch. f. experim. Path. und Pharm. VI, S. 105.

⁴⁾ a. a. O.

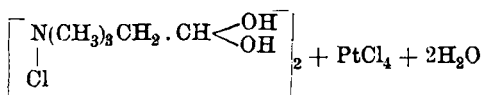
Zunächst analysierte ich die in wohl ausgebildeten Oktaëdern erhaltene Verbindung, deren Krystalle ich allerdings trotz vieler darauf verwandten Mühe ebenfalls nicht gröfser züchten konnte als bis zur Gröfse eines Stecknadelkopfes.

Dieses Platinsalz schmilzt nicht scharf bei 240° unter Zersetzung. Die Analyse ergab folgende Daten:

Das Platinsalz erleidet beim Trocknen bei 100° kaum einen Gewichtsverlust.

- I. 0,2088 g bei 100° getrocknet, gaben 0,0596 Pt.
- II. 0,1888 g bei 100° getrocknet, gaben 0,054 g Pt.
- III. 0,2426 g bei 100° getrocknet, gaben 0,069 g Pt.
- IV. 0,4404 g bei 100° getrocknet, gaben 0,2854 g CO₂ und 0,1953 g H₂O.
- V. 0,3360 g bei 100° getrocknet, gaben 0,4222 g Ag Cl.

Berechnet für:



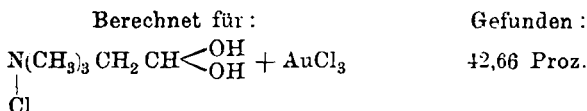
Gefunden:

	I.	II.	III.	IV.	V.
C = 17,55	—	—	—	17,66	—
H = 4,82	—	—	—	4,92	—
Cl = 31,17	—	—	—	—	31,07
Pt = 28,45	28,54	28,60	28,44	—	—

Zur Gewinnung des Golddoppelsalzes des Muscarins versetzte ich eine wässrige Lösung des Muscarinplatinchlorids mit Chlorkalium im Ueberschufs, dampfte die Mischung im Wasserbade zur Trockne ein und extrahierte den Rückstand mit erwärmtem Alkohol. Nachdem der Alkohol verjagt, wurde das so erhaltene Chlorid in wenig Wasser gelöst und mit Goldchloridlösung versetzt. Es entstand in der konzentrierten Lösung sofort ein Niederschlag, der aus heifsem, salzsäurehaltigem Wasser umkrystallisiert wurde. Ich erhielt so ein Golddoppelsalz, welches in hellgelben, glänzenden Blättchen krystallisierte. Ein konstanter Schmelzpunkt dieser Verbindung war nicht zu ermitteln. Dieselbe fängt bei 174° an zusammenzusintern, schmilzt dann nach und nach und zersetzt sich bei ungefähr 232°.

Dieses Goldsalz enthält kein Krystallwasser.

0,120 g, bei 100° getrocknet, hinterliessen nach dem Glühen 0,0512 g Au.



An = 42,82 Proz.

Nach diesen Resultaten stimmen meine Beobachtungen mit den von Schmiedeberg und Harnack erhaltenen Daten in Bezug auf die Platin- und Goldverbindung des aus Cholin gewonnenen Muscarins vollkommen überein.

Näheres über dieses Muscarin wird noch in dem die Muscarine speziell behandelnden Teile dieser Arbeit besprochen werden.

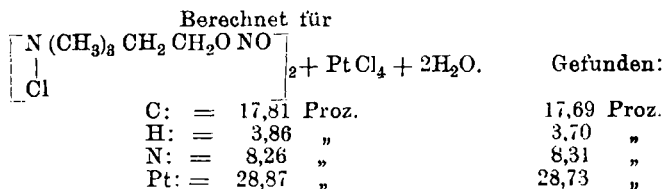
Die in Vorstehendem erwähnten federbartartig gruppierten Krystalle, welche sich aus dem Muscarinplatinchlorid ausschieden, sind von Schmiedeberg und Harnack ebenfalls für Muscarin gehalten worden. Bei weiterer Prüfung hat sich diese Verbindung jedoch als ein Cholinabkömmling herausgestellt, welcher in der Weise entstanden ist, daß an Stelle des Wasserstoffatoms in der Hydroxylgruppe des Oxäthyls im Cholin eine Nitrosogruppe eintrat und auf diese Weise ein Salpetrigsäure-Cholinäther gebildet wurde. Das Platindoppelsalz dieser Verbindung ist in seinem Verhalten in Bezug auf die Löslichkeit dem des Muscarins sehr ähnlich, doch ist es sehr charakteristisch für dasselbe, daß es nie in jenen kleinen Oktaëdern vorkommt, wie es für das Muscarinplatinchlorid eigentümlich zu sein scheint. Die Krystalle sind sehr beständig, sie enthalten, wie das Muscarinplatinchlorid, 2 Moleküle Krystallwasser, die durch längeres Trocknen bei 100° nicht zu entfernen sind. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 223 bis 224°, wobei Zersetzung eintritt.

0,3884 g dieses bei 100° getrockneten Platindoppelsalzes gaben 0,111 g Pt.

0,2294 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,1486 g CO₂ und 0,0763 g H₂O.

0,2208 g, bei 100° getrocknet, gaben bei einer nach Dumas ausgeführten

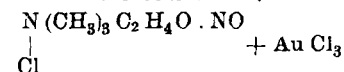
Bestimmung 14,52 ccm N bei 0° und 760 mm Quecksilberdruck, entsprechend 0,01824 g N.



Zur weiteren Kennzeichnung dieser Verbindung habe ich einen Teil des Platindoppelsalzes in die entsprechende Goldverbindung übergeführt. Die Umsetzung geschah mittelst Chlorkalium in der oben beschriebenen Weise. Das erhaltene Golddoppelsalz krystallisiert in kleinen, hellgelben Nadeln, die bei 240° schmelzen und wasserfrei sind.

0,4376 g der bei 100° getrockneten Goldverbindung hinterließen nach dem Glühen 0,1829 g Au.

Berechnet für:



Gefunden:

Au: 41,68 Proz.

41,79 Proz.

Stelle ich die von mir für die Platin- und Goldverbindung des Salpetrigsäure-Cholinäthers ermittelten Prozentzahlen mit den für die entsprechenden Muscarinverbindungen berechneten zusammen, so ergeben sich folgende Daten:

Gefunden im	Berechnet für:
Platindoppelsalz:	Muscarinplatinchlorid + $2\text{H}_2\text{O}$:
C: = 17,69 Proz.	17,55 Proz.
H: = 3,70 "	4,82 "
N: = 8,26 "	4,09 "
Pt: = 28,73 "	28,45 "
Golddoppelsalz:	Muscaringoldchlorid:
Au: 41,79 Proz.	42,82 Proz.

Aus dem Vergleiche dieser Zahlen geht hervor, daß es sich hier um zwei verschiedene Basen handeln muß. Für die Gegenwart der Gruppe NO ist in der neu beobachteten Verbindung der Umstand beweisend, daß sie mit Phenol und Schwefelsäure die charakteristische Blaufärbung giebt, wie sie von Liebermann als Charakteristikum für Körper mit der Nitrosogruppe aufgefunden worden ist.

Aus der Mutterlauge des Muscarinplatinchlorids und des Platindoppelsalzes des Salpetrigsäure-Cholinäthers krystallisierte nach längerem Stehen eine Platinverbindung aus, die als hauptsächlichstes Einwirkungsprodukt der verdünnten Salpetersäure auf Cholinplatinchlorid gewonnen wurde. Auf diese Verbindung komme ich in folgenden Abschnitt zurück. Erwähnt sei nur noch, daß ich eine Bildung von Betaïn bei der Einwirkung von konzentrierter Salpetersäure auf Cholinplatinchlorid nicht beobachtet habe.

b) *Einwirkung von verdünnter Salpetersäure (sp. G. = 1,18)
auf Cholin.*

Um die Wirkung von verdünnter Salpetersäure auf Cholin zu studieren, verfuhr ich in derselben Weise, wie ich bei Anwendung der konzentrierten Salpetersäure angab. Zunächst löste ich das fein gepulverte Cholinplatinchlorid in verdünnter Salpetersäure (1,18 sp. G.) auf, verdampfte die Lösung zur Trockne und zog den Rückstand zur vollkommenen Entfernung der Salpetersäure mit Alkohol aus. Der Rückstand wurde sodann, nachdem er mit etwas kaltem Wasser ausgewaschen war, in heissem, salzsäurehaltigem Wasser aufgelöst. Aus dieser Lösung krystallisierte nach einiger Zeit eine geringe Menge federbartähnlicher Krystalle aus, die mit kleinen Oktaedern vermischt waren. Ich habe diese schwer löslichen Platinverbindungen nicht weiter untersucht, da sie sich schon durch ihr Aussehen als Muscarinplatinchlorid bzw. Salpetrigsäure-Cholinäther-Platinchlorid charakterisierten. Wurde die Mutterlauge von diesen Krystallen weiter verdunstet, so schied sich eine Platinverbindung aus, die in grossen, glänzenden Krystallen auftrat, welche durch Aufeinanderlagerung meist zu schönen grossen Drusen vereinigt waren. Es war ihrer Gestalt nach dieselbe Verbindung, wie sie aus der Mutterlauge des Muscarin- und Salpetrigsäure-Cholinäther-Platinchlorids auskrystallisierte. Diese Krystalle verloren an der Luft, bzw. über Schwefelsäure sehr rasch ihren Glanz, indem sie verwitterten. Von dieser Verbindung verloren

0,2810 g beim Trocknen bei 100° 0,0148 H₂O = 5,26 Proz.,

0,4656 g verloren bei 100° 0,025 g H₂O = 5,41 Proz.,

0,2850 g verloren bei 100° 0,0152 g H₂O = 5,42 Proz.,

0,2662 g bei 100° getrocknet, hinterliessen nach dem Glühen 0,0742 gr
Pt = 27,87 Proz.,

0,4404 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,123 g Pt = 27,92 Proz.

Bei der Elementaranalyse der bei 100° getrockneten Verbindung gaben

0,2698 g = 0,1316 g CO₂ und 0,066 g H₂O,

0,3296 g gaben 0,1602 g CO₂ und 0,073 g H₂O,

0,191 g gaben bei einer nach Dumas ausgeführten Bestimmung
13,18 cem N bei 0° und 760 mm Quecksilberdruck, entsprechend
0,01656 g N.

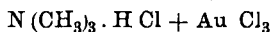
Gefunden wurden:

	I.	II.	III.
H ₂ O: =	5,26 Proz.	5,41 Proz.	5,42 Proz.
C: =	13,30 "	13,27 "	—
H: =	2,71 "	2,46 "	—
N: =	8,53 "	—	—
Pt: =	27,87 "	27,92 "	—

Behufs näherer Charakterisierung dieser Verbindung, versuchte ich die Platinverbindung in das Golddoppelsalz überzuführen. Das Platin wurde mittelst Schwefelwasserstoff ausgefällt und zu der vom Schwefelwasserstoff betretenen Lösung Goldchloridlösung hinzugefügt. Zu meiner Ueberraschung erhielt ich hierbei nur ein Golddoppelsalz, dessen Goldgehalt dem des Trimethylamingoldchlorids entsprach.

0,3842 g, bei 100° getrocknet, ergaben 0,1898 g Au.

Berechnet für:



Au: = 49,33 Proz.

Gefunden:

49,40 Proz.

Schmiedeberg und Harnack*) scheinen dieselbe Platinverbindung in den Händen gehabt zu haben. Sie sprechen dieselbe als ein Nitrooxäthyltrimethylaminplatinchlorid mit 2 Molekülen Krystallwasser an, indessen stimmen meine Analysenresultate mit den von Schmiedeberg und Harnack ermittelten nicht überein, wie aus folgender Gegenüberstellung ersichtlich ist:

v. Schmiedeberg u. Harnack:

von mir gefunden:

	I.	II.		I.	II.	III.	
C: =	14,29	—	Proz.	13,30	13,27	—	Proz.
H: =	2,96	—	"	2,71	2,46	—	"
N: =	8,33	—	"	8,53	—	—	"
Pt: =	28,72	28,62	"	27,87	27,92	—	"
H ₂ O: =	5,09	—	"	5,26	5,41	5,42	"

Die weiteren Untersuchungen, die über dieses prächtig krystallisierende Platindoppelsalz noch ausgeführt werden sollen, werden hoffentlich Aufschluss über die chemische Natur dieser Verbindung liefern.

Muscarin.

Das Muscarin ist zuerst von Schmiedeberg und Koppe³⁾ im Fliegenpilze (*Agaricus muscarius* L.) aufgefunden worden. Von diesen Forschern rühren auch die ersten Untersuchungen über die

*) Archiv f. experim. Path. u. Pharm. VI, S. 106.

³⁾ Das Muscarin. Leipzig 1869.

physiologische Wirkung des Muscarins her. Es zeigte sich jedoch bald nach der Entdeckung des Muscarins, daß die von Schmiedeberg und Koppe gewonnene Base kein einheitlicher Körper war, sondern ein Gemisch, welches außer dem Muscarin noch eine bedeutende Menge einer anderen Substanz enthielt, die, wie sich E. Harnack⁴⁾ ausdrückt, in gewissen Eigenschaften und Reaktionen dem Muscarin bis zum Verwechseln ähnlich, pharmakologisch aber unwirksam ist. Diese Beobachtungen, welche speziell Schmiedeberg an seinen Muscarinpräparaten gemacht hatte, veranlaßten daher Harnack, das Studium dieser Substanzen weiter fortzuführen, um Aufschlüsse über die Konstitution des Muscarins sowohl, als auch über dessen Beziehungen zu jener anderen, ihm ähnlichen Base zu gewinnen. Es gelang ihm hierbei, die Gegenwart von Cholin neben Muscarin im Fliegenpilze nachzuweisen. Später beschäftigte sich Böhm⁵⁾ damit, Beiträge zur Kenntnis der Giftpilze zu liefern. Dieser Forscher konstatierte, daß in *Boletus luridus* (Schaeffer) und in *Amanita pantherina* neben Cholin eine Base enthalten ist, die ihrer spezifisch giftigen Wirkung nach mit dem Muscarin aus Fliegenpilzen identisch ist. Schmiedeberg⁶⁾ isolierte später aus einem Handelspräparate des Muscarins ein Alkaloid, dessen Wirkung gerade umgekehrt war als die des Muscarins, so daß hierdurch die Wirkung des Muscarins zum Teil, wenn nicht vollständig aufgehoben wurde. Kobert⁷⁾ glaubt, daß dieses Alkaloid auch in frischen Pilzen, wenn auch in wechselnden Mengen schon vorhanden ist. Durch die Gegenwart dieses natürlichen Antidots, von Kobert „Pilzatropin“ genannt, glaubt derselbe die befremdende Thatsache erklären zu können, daß in manchen Gegenden Frankreichs und Rußlands Fliegenpilze im vergohrenen und unvergohrenen Zustande ohne Schaden für die Gesundheit genossen werden.

Kobert fand auch in *Russula emetica* (*Agaricus emeticus* Schaeff.) Muscarin neben „Pilzatropin“ und Cholin.

Wie bereits im Vorstehenden erwähnt ist, gelang es zuerst Schmiedeberg und Harnack⁸⁾ aus Cholin mittelst konzentrierter Salpetersäure Muscarin künstlich darzustellen.

⁴⁾ Archiv f. exp. Path. u. Pharm. V, S. 168.

⁵⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XIX, S. 60 ff.

⁶⁾ ibid XIV, S. 376 ff.

⁷⁾ St. Petersburger Medizin. Wochenschr. No. 51, 1891.

⁸⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. VI, S. 104 ff.

Später glaubte Berlinerblau⁹⁾ eine Verbindung entdeckt zu haben, die sich von dem natürlichen Muscarin nur durch den Mindergehalt von 1 Molekül H_2O unterscheidet. Dieselbe entsteht, wenn das Einwirkungsprodukt von Monochloracetal auf Trimethylamin mit Barytwasser gekocht wird. Die toxische Wirkung dieser Base soll nach Untersuchungen Luchsinger's¹⁰⁾ mit der des natürlichen Muscarins übereinstimmend sein.

Bode¹¹⁾ stellte endlich eine mit dem Muscarin isomere Verbindung dar, indem er Neurinchlorid mit unterchloriger Säure behandelte, und das hierdurch gebildete Trimethylmonochloroxäthylammoniumchlorid mittelst feuchten Silberoxyds in Trimethyldioxäthylammoniumhydroxyd umsetzte.

Nach den vorliegenden Untersuchungen über die Muscarine verschiedener Provenienz schien es erwünscht zu sein, die mit dem Namen „Muscarin“ bezeichneten Präparate von neuem darzustellen, um sie in chemischer und pharmakologischer Hinsicht, soweit es diese schwer zugänglichen Körper gestatten, näher zu studieren. Einen Abschluß dieser Untersuchungen zu erzielen, ist mir jedoch infolge der dabei auftretenden Schwierigkeiten bis jetzt ebensowenig gelungen wie den im Vorstehenden namhaft gemachten hervorragenden Forschern.

a) *Muscarin aus Fliegenpilzen.*

Zur Gewinnung von reinem, natürlichem Muscarin benutzte ich eine Quecksilberjodidverbindung der im Fliegenpilz enthaltenen Basen, die von Herrn Apotheker Jung in Kirchhain aus mehreren Centnern Fliegenpilzen dargestellt worden war. Derselbe hatte nach dem von Schmiedeberg und Koppe*) angegebenen Verfahren die in der Gegend von Kirchhain gesammelten Pilze, nachdem sie getrocknet und gepulvert waren, mit starkem Alkohol wiederholt extrahiert, den Alkohol hierauf abdestilliert, den Rückstand mit Wasser aufgenommen und durch Filtrieren von Fett befreit. Die Lösung war sodann mit Bleiessig und Ammoniak in geringem Ueberschuß versetzt und waren schließlich nach dem Abfiltrieren des Bleinieder-

⁹⁾ Ber. d. D. Chem. G. 84, 1139 ff.

¹⁰⁾ Ber. XVII, 1144.

¹¹⁾ Inauguraldissert. Marburg 1889.

*) Das Muscarin. Leipzig 1869, S. 4 ff.

schlages und Entfernen des Bleiüberschusses durch verdünnte Schwefelsäure, die Basen durch Quecksilberjodidjodkalium ausgefällt worden. Der Niederschlag wurde sodann gesammelt und zwischen Fließpapier gepreßt.

Ich erhielt von Herrn Jung ein auf diese Weise gewonnenes Pulver von schwefelgelber Farbe in einer Menge von ungefähr 350 g. Dieses Präparat suchte ich zunächst durch Umkrystallisieren zu reinigen. Zu diesem Behufe löste ich einen Teil dieses Rohproduktes in heißem, absolutem Alkohol auf und ließ den Alkohol langsam verdunsten. Es entstanden auf diese Weise kleine Krystalle von hellgelber bis brauner Farbe, indessen gelang es, auch durch oft wiederholtes Umkrystallisieren nicht, Krystalle von gleicher Farbe und Beschaffenheit zu erhalten. Die ihrer Gestalt und Farbe nach gleichartigen Krystalle habe ich daher ausgelesen, um die Zusammensetzung derselben durch die Analyse festzustellen. Zu diesem Zwecke habe ich verschiedene Jod- und Quecksilberbestimmungen ausgeführt, die jedoch sehr verschiedene Resultate lieferten.

Zunächst suchte ich die quantitative Abscheidung des Quecksilbers dadurch zu bewirken, daß ich die Quecksilberjodidverbindung fein zerrieb, sie in Wasser suspendierte, um sie dann durch Schwefelwasserstoff zu zerlegen. Es konnte jedoch auf diese Weise keine völlige Zersetzung der Verbindung erzielt werden. Aus diesem Grunde fällte ich aus der alkoholischen Lösung das Quecksilber aus und benutzte das Filtrat vom Quecksilbersulfid, nachdem der Schwefelwasserstoff und Alkohol daraus entfernt, zur Bestimmung des Jodgehaltes:

0,772 g der über Aetzkalk getrockneten Quecksilberjodidverbindung gaben 0,3006 g HgS = 33,56 Hg und 0,9042 g AgJ = 63,29 Proz. J. 0,3318 g gaben 0,142 g HgS = 37,16 Proz. Hg und 0,3175 g AgJ = 52,13 Proz. J.

0,6678 g gaben 0,2346 HgS = 30,25 Proz. Hg und 0,6498 AgJ = 52,57 Proz. J.

Gefunden:

	I.	II.	III.
Hg:	33,56	37,16	30,25 Proz.
J:	63,29	52,13	52,57 Proz.

Nachdem ich mich so überzeugt hatte, daß diese Quecksilberjodidverbindung eine konstante Zusammensetzung nicht besaß, suchte

ich die Basen aus derselben dadurch zu gewinnen, daß ich dieselbe fein pulverte und dann mit frisch bereitetem, feuchtem Silberoxyd zusammenrieb. Hierauf extrahierte ich die feuchte Mischung mit erwärmtem, absolutem Alkohol, säuerte das Filtrat mit Salzsäure an und fällte aus der alkoholischen Lösung die Basen mit Platinchlorid aus.

Ich gewann hierdurch aus den angewandten 20 g der Quecksilberjodidverbindung jedoch nur eine sehr geringe Menge eines Platindoppelsalzes. Ich griff daher zu der von Schmiedeberg und Koppé,^{*)} wie auch von Harnack^{**)} angewandten Methode, das Quecksilber nach Zusatz von feuchtem Barythydrat durch Schwefelwasserstoff auszufällen. Nachdem dies geschehen, entfernte ich das im Ueberschuß angewandte Barythydrat mittelst verdünnter Schwefelsäure und versetzte die vom Baryumsulfat abfiltrierte Flüssigkeit mit frisch gefälltem Chlorsilber, um so die Chloride der Basen zu erhalten, die sich als Jodide in der Lösung befinden mußten. Das Filtrat verdampfte ich zur Trockne, nahm den Rückstand mit Alkohol auf und setzte zu der filtrierten Lösung Platinchlorid. Es entstand ein — im Verhältnis zur angewandten Menge der Quecksilberverbindung — sehr bescheidener Niederschlag. Aus dieser Platinverbindung habe ich alsdann versucht, reines Muscarin darzustellen.

Harnack³⁾ hatte zur Trennung von Cholin und Muscarin die Chloride beider Basen auf Fließpapier ausgebreitet. Dabei wird das Muscarinchlorid durch das Fließpapier eingesogen, während das Cholinchlorid zurückbleibt. Die weitere Reinigung des Muscarins hat er alsdann durch fraktionierte Fällung des Golddoppelsalzes bewirkt. Da einerseits die mit Fließpapier auszuführende Trennung nur eine unvollkommene sein kann, andererseits die Golddoppelsalze des Cholins und Muscarins ihrem Aussehen nach kaum zu unterscheiden sind, so habe ich die Platinverbindungen beider Basen zur Trennung benutzt. Letztere Trennungsmethode mußte von vorn herein aussichtsvoller erscheinen, da das Cholinplatinchlorid sich nicht nur durch seine charakteristische Form,

*) a. a. O.

**) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. V., S. 169.

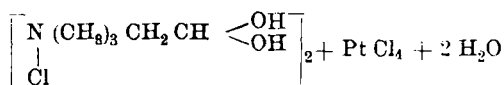
3) ibid S. 270.

sondern auch durch seine leichte Löslichkeit in Wasser von dem Muscarinplatinchlorid unterscheidet. Die durch Umkrystallisieren des Roh-Platinsalzes erhaltenen Krystalle wurden zu diesem Behuf mit kaltem Wasser behandelt, die Lösung, welche fast ausschließlich Cholinplatinchlorid enthielt, abfiltriert, der Rückstand wieder aus heißem Wasser umkrystallisiert und die erhaltenen Krystalle abermals in oben beschriebener Weise von noch vorhandenem Cholinplatinchlorid befreit. Wie mühsam auch dieser Weg der Reindarstellung des Muscarins ist, geht daraus hervor, dass ich Jahr und Tag die oben beschriebenen Operationen wiederholen mußte, um endlich ungefähr 0,5 g eines Platindoppelsalzes zu erhalten, welches vollkommen einheitlich in kleinen, hellgelben Oktaëdern krystallisierte und dem mittelst Salpetersäure aus Cholin gewonnenen Muscarinplatinchlorid dem Aussehen nach vollkommen glich. Ich habe diese Verbindung zunächst bei 100° getrocknet, ohne daß ich eine Gewichtsabnahme konstatieren konnte. Ich führte dann eine Platinbestimmung aus, die ich wegen der Kostbarkeit des Materials in der Weise realisierte, daß ich 0,2767 g — bei 100° getrocknet — in Wasser löste, mit einem Ueberschuß von Chlorkalium zur Trockne verdampfte und den Rückstand mit Alkohol extrahierte, wodurch eine Lösung des Muscarinchlorids erhalten wurde, welche nach dem Verjagen des Alkohols zur Gewinnung des Golddoppelsalzes diente. Der trockne Rückstand wurde hierauf längere Zeit vorsichtig im Tiegel geglüht, dann auf einem Filter von bekanntem Aschengehalt durch Auswaschen von Chlorkalium befreit und das Platin nach Veraschung des Filters und abermaligem Glühen zur Wägung gebracht.

Es blieben nach Abzug der Filterasche aus der angewandten Menge von 0,2767 g = 0,0783 g Pt. = 28,29 Proz.

Berechnet für:

Gefunden:



Pt: 28,43 Proz.

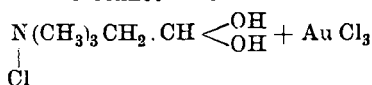
28,29 Proz.

Das aus dem oben gewonnenen Chlorid hergestellte Golddoppelsalz, welches in kleinen Blättchen krystallisierte, wurde zur Goldbestimmung mit Schwefelwasserstoff zerlegt.

Das aus 0,1921 g der Goldverbindung ausgeschiedene Schwefelgold hinterliefs nach dem Glühen 0,082 g Au = 42,88 Proz.

Berechnet für:

Gefunden:



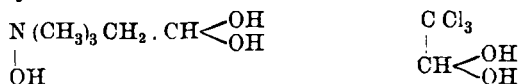
Au : 42,82 Proz.

42,88 Proz.

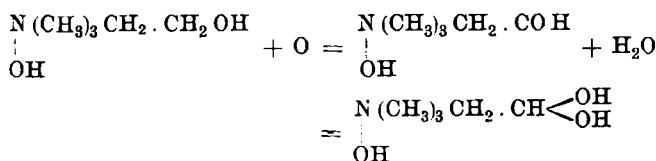
Ich habe später, da meine Ausbeute an Muscarin eine sehr geringe war, unter dem Namen, „schwefelsaures Muscarin“ von der Firma E. Merck in Darmstadt eine dunkelbraune Flüssigkeit bezogen, deren Aussehen schon dokumentierte, daß in derselben kein reines Produkt vorlag. In der That konnte ich mich bald überzeugen, daß diese braune Flüssigkeit ausschließlich aus unreinem „schwefelsaurem Cholin“ bestand, denn ich erhielt bei der Umwandlung in das Platinsalz nicht eine Spur der Muscarinverbindung, wohl aber Cholinplatinchlorid in seiner charakteristischen Form.

b) *Muscarin, durch Einwirkung von Salpetersäure (1,4 sp. G.) auf Cholin erhalten.*

Ueber die Bildung und Gewinnung des Muscarins aus Cholin habe ich bereits bei den Untersuchungen, die ich über das Verhalten von Cholin gegen Salpetersäure anstellte, berichtet. Wie ich dort angegeben, gewann ich eine Platin- und Goldverbindung, welche nach den Analysen, wie auch in ihrem physikalischen Verhalten mit den von Schmiedeberg und Harnack beschriebenen Doppelsalzen vollkommen übereinstimmten. Beide Forscher erklären die Bildung des Muscarins aus Cholin in der Weise, daß sich die Oxydation an demselben Kohlenstoffatome vollzieht, an welchem sich im Cholin das Hydroxyl befindet, daß also im Muscarin beide Sauerstoffatome demselben Kohlenstoffatome angehören. Es würde demnach das Muscarin im Bezug auf das Vorhandensein von zwei Hydroxylgruppen an einem Kohlenstoffatome ein Analogon bilden zum Chloralhydrat:



Die Bildung des Muscarins aus Cholin wird von Schmiedeberg und Harnack durch folgende Gleichungen illustriert:



Sie lassen indessen die Frage offen, ob im Muscarin der Sauerstoff in der That in Form von Hydroxylen enthalten sei. Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid konnten sie ebensowenig wie durch Benzoylchlorid ein Produkt erhalten, welches für die Substitution zweier Wasserstoffatome sprechen konnte. Bei der Wichtigkeit dieser Reaktion für die Interpretation der Struktur des Muscarins habe ich sowohl die Einwirkung von Essigsäureanhydrid, wie auch von Benzoylchlorid auf Muscarinchlorid wiederholt.

1. Verhalten von Muscarinchlorid aus Cholin gegen Essigsäureanhydrid.

Das zu diesem und den folgenden Versuchen dienende Muscarinchlorid war aus dem Platinsalz durch Eindampfen der Lösung mit Chlorkalium und Ausziehen des Rückstandes mittelst absoluten Alkohols gewonnen. Dasselbe war nach der Entfernung des Alkohols im Exsikkator über Schwefelsäure vollkommen von Wasser befreit worden. —

Völlig entwässertes Muscarinchlorid wurde mit Essigsäureanhydrid im Ueberschuss und etwas frisch entwässertem Natriumacetat eine Stunde lang am Rückflussskühler gekocht. Die Mischung bräunte sich hierbei und wurde schliesslich fast ganz schwarz. Das Reaktionsprodukt wurde sodann mit wenig Wasser aufgenommen, mit Platinchloridlösung versetzt und durch Zusatz von Aetheralkohol die Platinverbindung ausgefällt. Nach dem Auswaschen und Umkrystallisieren des Niederschlages schieden sich kleine, aber wohl ausgebildete Oktaëder aus, die in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heissem aber um so leichter löslich waren.

Ihr Schmelzpunkt liegt bei 228—229°. Sie verloren beim Trocknen bei 100° nichts an Gewicht.

0,1864 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,0576 g Pt.

0,142 g gaben 0,0436 g Pt.

Gefunden:

I.	II.
Pt = 30,90 Proz.	30,70 Proz.

2. Einwirkung von Benzoylchlorid auf Muscarinchlorid aus Cholin.

Zur Untersuchung des Verhaltens von Benzoylchlorid gegen Muscarinchlorid schloß ich letzteres mit einem Ueberschuß von Benzoylchlorid in eine Druckflasche ein und erhitzte die Mischung 2 Stunden lang bei der Temperatur des Wasserbades. Der Ueberschuß von Benzoylchlorid wurde sodann entfernt, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen und diese Lösung mit Platinchlorid versetzt. Durch Umkrystallisieren des erhaltenen Niederschlages gewann ich kleine Oktaëder, deren Schmelzpunkt bei 228—229° lag, und die sich bei 232° zersetzten.

Die Krystalle gaben bei 100° kein Wasser ab und enthielten 30,87 Proz. Pt.

0,1976 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,061 g Pt.

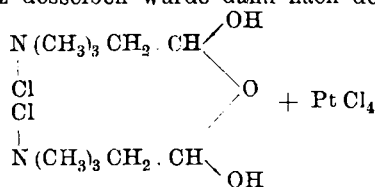
Vergleichen wir den Platingehalt der Platinverbindung, welche ich nach der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Muscarinchlorid erhielt, mit dem Platinsalze, welches aus dem Einwirkungsprodukt von Benzoylchlorid und Muscarinchlorid gebildet war, so leuchtet es ein, daß beide Körper sich gleichartig gegen Muscarinchlorid verhalten. Aus den analytischen Daten ergibt sich, daß beide Agentien wasserentziehend auf Muscarinchlorid einwirken. Der Austritt von Wasser läßt sich auf zwei verschiedene Arten erklären. Die erste Erklärung ist die, daß eine Verbindung entsteht die an Stelle der Gruppe $\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ im Muscarin die Gruppe COH — die Aldehydgruppe — besitzt.

Das Platindoppelsalz dieser Base würde dann ein Molekül Krystallwasser enthalten, welches sehr fest gebunden und durch eine 100° nicht übersteigende Temperatur nicht zu entfernen ist.

Da nun aber das oben beschriebene Platindoppelsalz mit dem der Base, welche Berlinerblau (s. u.) als Aldehydammoniumbase anspricht, in keiner Weise übereinstimmt, andererseits aber das Wassermolekül, welches ich oben als Krystallwasser annahm, so fest gebunden ist, daß es durch Erhitzen bei 100° nicht zu entfernen ist, so darf vielleicht auch die Annahme gerechtfertigt sein, daß die Einwirkung von Essigsäureanhydrid bzw. Benzoylchlorid in folgender Weise verlaufen ist: Es ist zwei Molekülen Muscarin

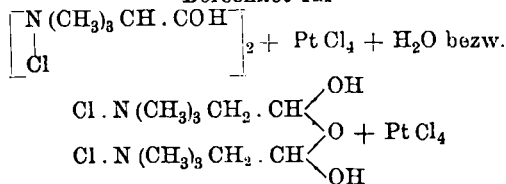
ein Molekül Wasser entzogen worden und dadurch ein Muscarin-anhydrid gebildet.

Das Platinsalz desselben würde dann nach der Formel



zusammengesetzt sein.

Berechnet für



Gefunden:

	I.	II.	III.
Pt = 30,89 Proz.	Pt. = 30,90	30,70	30,87 Proz.

Welche von den beiden Erklärungen für die Einwirkung von Essigsäureanhydrid bzw. Benzoylchlorid auf Muscarinchlorid die richtige ist, sollen weitere Untersuchungen lehren.

3. Verhalten von Muscarinchlorid aus Cholin gegen Phenylhydrazin.

Um das Verhalten des Muscarins aus Cholin gegen Phenylhydrazin im Vergleich mit der von Berlinerblau erhaltenen Base zu untersuchen, habe ich Phenylhydrazinchlorhydrat mit Muscarinchlorid und Natriumacetat in den vorgeschriebenen Mengenverhältnissen¹¹⁾ in wässriger Lösung zusammengebracht. Es war jedoch, zum Unterschiede von der im Folgenden beschriebenen Base, weder in der Kälte, noch bei Anwendung von Wärme ein Einwirkungsprodukt zu erhalten.

c) Base aus Monochloracetal und Trimethylamin.

Zur Gewinnung der von Berlinerblau¹²⁾ dargestellten Base $\text{N(CH}_3)_3 \text{CH}_2 \cdot \text{COH}$ ging ich, wie jener Forscher, vom asym-

OH

¹¹⁾ Ber. XVII, S. 1139 ff.

¹²⁾ Ber. XVII, S. 537.

metrischen Dichloräther aus, der nach der Angabe von Lieben¹³ in Monochloracetal übergeführt wurde. Zu letzterem Zwecke wurde 1 Molekül Dichloräther unter Abkühlung in kleinen Portionen mit 1 Molekül Natriumäthylat versetzt, hierauf die Mischung sechs Stunden lang am Rückflusskühler gekocht und die ölige Flüssigkeit von der wässerigen im Scheidetrichter getrennt. Das erhaltene rohe Monochloracetal wurde alsdann mehrere Stunden lang mit konzentrierter Kalilauge gekocht, nach dem Entfernen der Kalilauge mit Wasser und dann mit Chlorcalciumlösung gewaschen und schließlich mit Chlorcalcium getrocknet. Hierauf wurde es so oft der fraktionierten Destillation unterworfen, bis ein konstant zwischen 156—158° siedendes Präparat erhalten wurde. Das so gewonnene Monochloracetal schloß ich mit überschüssigem Trimethylamin in alkoholischer Lösung in eine Druckflasche ein und erhitze die Mischung vier Tage lang bei 100°. Zur Entfernung des überschüssigen Trimethylamins und des noch nicht in Aktion getretenen Monochloracetals wurde sodann die Mischung mit Wasserdämpfen destilliert und das Destillat wiederum in der Druckflasche erhitzt. Der braun gefärbte Rückstand wurde zur Entfernung von gebildetem Trimethylaminchlorhydrat mit feuchtem Silberoxyd digeriert, bis der Geruch nach Trimethylamin verschwunden war, das Filtrat sodann mit Salzsäure angesäuert, auf ein geringes Volumen eingedampft und mit Platinchloridlösung versetzt. Es schied sich sofort ein Niederschlag ab, der aus heißem Wasser umkrystallisiert, zwei verschiedene Platindoppelsalze lieferte, von denen das eine ziemlich schwer in Wasser löslich war, während das andere erst aus der stark konzentrierten Lösung auskrystallisierte. Die schwerer lösliche Verbindung stellte wohl ausgebildete, lange, rhombische Säulen dar, die sich bei 100° ohne Gewichtsverlust trocknen ließen. Ein konstanter Schmelzpunkt dieses Platindoppelsalzes liefs sich nicht ermitteln.

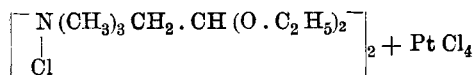
0,1696 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,0424 Pt = 25,00 Proz.

0,2214 g gaben 0,0554 g Pt = 25,02 Proz.

0,3334 g enthielten 0,0838 g Pt = 25,13 Proz.

Nach Berlinerblau soll durch Additton von Trimethylamin und Monochloracetal das Chlorid des Muscarindiäthyläthers entstehen, dessen Platindoppelsalz die Formel

¹³⁾ Annal. Chem. u. Pharm. 146, S. 193 f.



besitzen würde, aus welcher sich berechnen für Pt: 25,95 Proz. Gefunden wurden:

I.	II.	III.
Pt: 25,00	25,02	25,13 Proz.

Nach den ermittelten Daten scheint diese Platinverbindung unter Umständen mit 1 Molekül Krystallwasser zu krystallisieren, welches durch Trocknen bei 100° nicht zu entfernen ist. Es berechnen sich für obige Verbindung + 1 H₂O: Pt: 25,01 Proz.

Ich habe dieses Platindoppelsalz hierauf wiederholt umkrystallisiert und erhielt hierbei anscheinend wieder die oben beschriebenen wohlausgebildeten Krystalle, jedoch ergab sich jetzt der Platingehalt zu 25,89 Proz.

0,2066 g, bei 100° getrocknet, hinterließen nach dem Glühen. 0,0535 g Pt = 25,89 Proz. Es gaben bei der Elementaranalyse 0,2438 g = 0,2514 CO₂ = 28,12 Proz. C und 0,1254 H₂O = 5,71 Proz. H.

Berechnet für

$\left[\begin{array}{c} \text{N}(\text{CH}_3)_3 \text{CH}_2 \text{CH}(\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{Cl} \end{array} \right]_2 + \text{Pt Cl}_4$	Gefunden:
Pt: 25,95 Proz.	25,89 Proz.
C: 28,30 „	28,12 „
H: 5,76 „	5,71 „

Nach diesen Beobachtungen stimmt die von mir dargestellte Verbindung mit dem von Berlinerblau gewonnenen Muscarin-äther-Platinchlorid überein. Hervorzuheben ist jedoch, daß diese Verbindung im Stande ist, je nach Umständen wasserfrei und mit einem Molekül Krystallwasser zu krystallisieren.

Zur Darstellung des entsprechenden Golddoppelsalzes habe ich obige Platinverbindung zunächst mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das erhaltene Goldsalz, welches in gelben Nadeln krystallisiert, ist in Wasser schwer löslich und enthielt kein Krystallwasser.

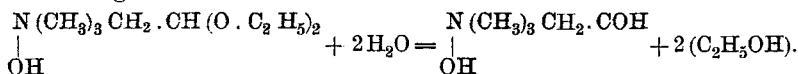
0,186 g hinterließen nach dem Glühen 0,0709 g Au = 38,11 Proz.

Berechnet für

$\begin{array}{c} \text{N}(\text{CH}_3)_3 \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{Cl} \end{array} + \text{Au Cl}_3$	Gefunden:
Au: 38,10 Proz.	38,11 Proz.

Wie oben erwähnt, waren aus dem Einwirkungsprodukte des Monochloracetals auf Trimethylamin zwei verschiedene Platindoppelsalze gebildet worden.

Nach Berlinerblau soll die zweite Base, welche das leichter lösliche Platinsalz liefert, eine Verbindung darstellen, welche durch Verseifung des Muscarinäthers entstanden sein soll.



Eine Platinbestimmung von diesem Platinsalze ergab 29,90 Proz. (0,2682 g gaben 0,082 g Pt).

Da dieser Platingehalt für die von Berlinerblau untersuchte Verbindung, welche 32,00 Proz. verlangt, nicht zutreffend war, — wahrscheinlich war mein Präparat durch die Platinverbindung des Muscarinäthers verunreinigt —, so habe ich das schwerer lösliche zugleich mit dem leichter löslichen Platinsalze durch Schwefelwasserstoff zerlegt, um den Muscarinäther nach Entfernung des Schwefelwasserstoffes durch Kochen mit Barythydrat vollständig zu verseifen. Dieses war nach zweistündigem Kochen geschehen; ein halbstündiges Kochen, wie Berlinerblau angiebt, reicht zur vollkommenen Verseifung des Aethers nicht aus. Nach Entfernung des Baryts mittelst verdünnter Schwefelsäure erhielt ich ein Platindoppelsalz, das in großen, glänzenden, quadratischen Tafeln krystallisierte. Dasselbe verlor bei 100° nichts an Gewicht.¹⁾

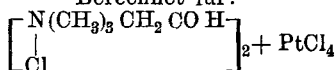
0,3054 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,098 g Pt = 32,08 Proz.

0,2472 g gaben 0,0794 g Pt = 32,11 Proz.

0,4132 g gaben bei der Elementaranalyse 0,194 g CO₂ = 19,80 Proz. C. und 0,1527 g H₂O = 4,05 Proz. H.

Berechnet für:

Gefunden:



¹⁾ Die gleiche Verbindung ist in neuester Zeit auch von Herrn Prof. Emil Fischer durch Einwirkung von Salzsäure auf Acetaltrimethylammoniumchlorid (Ber. d. chem. Ges. 1893, 468), sowie auch nach dem Verfahren von Berlinerblau dargestellt worden (Ber. d. chem. Ges. 1894, 166). Die bezüglichen identischen Platindoppelsalze enthielten jedoch, abweichend von den Beobachtungen Berlinerblau's und den meinigen, je 2 Mol. Krystallwasser, welche erst bei 105° entweichen.

Zur Aufklärung dieser Differenz hatte Herr Prof. E. Schmidt die Güte, den Rest der von mir seiner Zeit dargestellten und untersuchten Krystalle nochmals umzukrystallisieren und zu analysieren

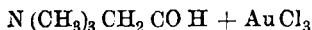
	I.	II.
Pt : 32,00 Proz.	32,08	32,11
C : 19,60 „	19,80	—
H : 3,92 „	4,05	—

Das Golddoppelsalz dieser Verbindung, welches ich nach dem Zerlegen der Platinverbindung mittelst Schwefelwasserstoff darstellte, krystallisiert in kompakten gelben Nadeln, welche schwerer löslich sind als die des Muscarinäther-Goldchlorids. — Ein konstanter Schmelzpunkt liefs sich auch bei diesem Goldsalze nicht ermitteln. Dasselbe war wasserfrei.

0,3178 g bei 100° getrocknet, hinterliessen nach dem Glühen 0,1422 g Au = 44,74 Proz.

Berechnet für:

Gefunden:



Au : 44,63 Proz.

44,74 Proz.

Von besonderem Interesse schien es mir zu sein, nachzuweisen, dafs in der von Berlinerblau entdeckten Verbindung in der That eine Aldehydgruppe vorhanden ist, wie es von diesem Forscher als wahrscheinlich angenommen wird. Zu diesem Behufe habe ich das Verhalten der Base gegen Phenylhydrazin und Hydroxylamin untersucht.

1. Zunächst bereitete ich nach der Angabe von Emil Fischer*) reines Phenylhydrazinchlorhydrat und brachte dann einen Teil mit 1½ Teilen krystallisierten Natriumacetats in wässriger Lösung mit dem Chlorid der Base, welches aus dem Platinsalz dargestellt war, zusammen. Da in der Kälte sich keine Abscheidung eines Hydrazids bemerkbar machte, erwärmte ich die Mischung einige Zeit auf

Es resultierten hierbei Krystalle, welche sich in der Form und in der Färbung kaum von den ursprünglichen unterschieden. Die Analyse ergab jedoch jetzt einen Wassergehalt von 2 Mol., die aber bereits bei längerem Trocknen im Wassertrockenschranke vollständig abgegeben wurden.

0,5153 verloren 0,0173 g an Gewicht = 5,49 Proz.

0,2977 g des getrockneten Salzes lieferten 0,0952 g Pt = 31,98 Proz.

Berechnet sind: 5,55 Proz. H₂O, 32,0 Proz. Pt.

Das fragliche Platindoppelsalz des Betinaldehyds, wie E. Fischer die von Berlinerblau dargestellte Base treffend bezeichnet, besitzt somit die Fähigkeit wasserfrei und mit 2 Mol. H₂O zu krystallisieren.

*) Ber. XVII, S. 537.

dem Wasserbade, wodurch bald die Abscheidung öligler Tropfen bewirkt wurde. Das Einwirkungsprodukt wurde mit Aether ausgeschüttelt, der Aether abdestilliert und eine Probe des Rückstandes mit Alkohol aufgenommen. Zu der filtrierten alkoholischen Lösung wurde so viel Wasser hinzugefügt, bis eine schwache Trübung entstand. Ein krystallinisches Hydrazid war indessen auf diese Weise nicht zu erhalten; es schieden sich selbst nach langem Stehen keine Krystalle aus, vielmehr resultierte eine braune, schmierige Masse, die nicht zur Krystallisation zu bringen war. Ich behandelte daher eine andere Probe des Aetherrückstandes mit Ligroin, konnte aber auch hierdurch zu keinem greifbaren Produkte gelangen. Denselben Mißerfolg hatte ein Versuch, den ich mit Essigäther anstellte. Obgleich es mir nicht gelungen ist, ein krystallinisches Hydrazid zu isolieren, so dürfte doch die Bildung eines Phenylhydrazinderivates jener Base, im Gegensatz zu dem Cholin-Muscarin, durch obige Versuche sehr wahrscheinlich gemacht sein.

2. Zur Prüfung der Einwirkung von Hydroxylamin auf jene Base operierte ich nach dem Verfahren, welches A. Hantzsch**) bei der Untersuchung über die Einwirkung von Hydroxylamin auf Chloral einschlug. 1 Molekül der Base, aus dem Chlorid mittelst feuchten Silberoxyds gewonnen, wurde mit 2 Molekülen Hydroxylaminchlorhydrat und 1 Molekül trockenem Natriumcarbonat verrieben. Hierdurch wurde die Masse flüssig, erstarrte aber wieder nach längerem Stehen im Exsikkator. Ich habe hierauf die Masse in wenig Wasser gelöst und versucht, das eventuell gebildete Aldoxim mit Aether auszuschütteln; beim Verdunsten des Aethers blieb jedoch kein Rückstand. Hierauf versetzte ich die konzentrierte wässrige Lösung der Masse mit absolutem Alkohol, um so die anorganischen Salze auszufällen; nach dem Abfiltrieren der alkoholischen Lösungen schied sich aus derselben eine kleine Menge kleiner, weißer Krystalle aus, die sich jedoch nur als Chlornatrium erwiesen; ein Aldoxim konnte indessen nicht daraus isoliert werden.

Aus der Einwirkung von Phenylhydrazin auf diese Base geht hervor, daß sie sich wesentlich anders verhält, als das aus Cholin gewonnene Muscarin. Während letzteres — von den physikalischen Unterschieden abgesehen — sich völlig indifferent gegen Phenyl-

**) Ber. XXV, S. 701.

hydrazin verhält, ist hier eine deutliche Einwirkung und damit wohl auch die Anwesenheit einer Aldehydgruppe zu konstatieren.**)

c) *Isomuscarin nach Bode..*)*

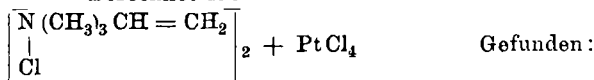
Das Isomuscarin habe ich nur zur physiologischen Untersuchung dargestellt, und zwar genau nach dem von Bode angegebenen Verfahren.

Ich lasse kurz den Gang der Darstellung mit den analytischen Belegen folgen, zum Beweise dafür, daß die physiologischen Versuche mit reinem Material ausgeführt worden sind.

Zunächst wurde aus Trimethylaminäthylenbromid mittelst feuchten Silberoxyds Neurin gewonnen, dessen Platinsalz bei 214° schmolz.

0,2244 g gaben 0,0750 Pt = 33,42 Proz.

Berechnet für:



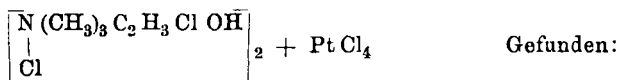
Pt: 33,55 Proz.

33,42 Proz.

Neurinchlorid, aus dem Platinsalz mittelst Schwefelwasserstoffes erhalten, wurde alsdann mit unterchloriger Säure (aus Chlorkalk und Borsäure) behandelt und die Lösung des gebildeten Trimethylmonochloroxäthylammoniumchlorids in das Platinsalz verwandelt.

0,142 g der bei 100° getrockneten Verbindung enthielten 0,404 g P = 28,45 Proz.

Berechnet für:



Pt: 28,41 Proz.

28,45 Proz.

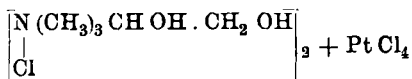
Aus diesem Doppelsalze stellte ich durch Ausfällen des Platins mittelst Schwefelwasserstoffes das Trimethylmonochloräthylammoniumchlorid her, welches durch Behandeln mit feuchtem Silberoxyd in das Trimethyldioxäthylammoniumchlorid (Isomuscarinchlorid) übergeführt wurde. Das daraus gewonnene Platinsalz schmolz bei 264°

0,2318 g, bei 100° getrocknet, gaben 0,0693 g = 29,89 Proz. Pt.

*) Inauguraldissertation, Marburg 1889 u. Annal. d. Chem. 267.

**) Das Vorhandensein der Aldehydgruppe ist in jüngster Zeit auch von Emil Fischer durch Ueberführung jener Base in Betain mit Hilfe von Silberoxyd bewiesen worden (Ber. der chem. Gesellsch. 1894, 167).

Berechnet für:



Gefunden:

Pt: 30,04 Proz.

29,89 Proz.

Ueber die vergleichende Untersuchung der physiologischen Wirkung dieser vier Muscarine macht Herr Professor Hans Meyer, dem ich auch an dieser Stelle verbindlichsten Dank für die Ausführung der bezüglichen Versuche ausspreche, folgende Mitteilungen: „Böhm hat bereits angegeben, daß das synthetische Muscarin schon in außerordentlich geringen Mengen ($\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{20}$ mg und weniger) beim Frosch die intramusculären Nervenendigungen lähmt, während vom natürlichen Muscarin von einer solchen Wirkung nichts bekannt war, so daß Böhm daraus die Verschiedenheit beider Körper folgerte. Böhm's Angaben kann ich nach eigenen Versuchen ganz bestätigen und insofern ergänzen, als ich auch mit natürlichem Muscarin vergleichende Versuche anstellte und selbst nach Gaben von 6 mg keine Spur Lähmung beobachtete, wenn ebenso wie bei den Versuchen mit synthetischem Muscarin durch öfters wiederholte kleine Atropingaben die Herzthätigkeit im Gange gehalten wurde. — Außerdem fand ich noch einen charakteristischen Unterschied im Verhalten auf die Vogelpupille: 1—2 Tropfen reiner 1 proz. Lösung des synthetischen Muscarins bewirken in wenigen Minuten maximale Myose, während das natürliche Muscarin auch in ganz konzentrierter Lösung ganz ohne Einfluß ist. — Das nach Berlinerblau dargestellte Präparat hat in Mengen bis zu 1 cg nicht den mindesten Einfluß auf die Thätigkeit des Froschherzens; die Angaben von Glaue sind nicht zu bestätigen. Auch auf das Katzenauge ist die Base ohne Einfluß, ebenso auf die herzhemmenden Vagusapparate des Säugetierherzens, selbst bei direkter Injektion mehrerer Centigramme in die Vena jugularis. Dagegen verursacht die Base, ähnlich wie die meisten Ammoniumbasen, eine starke Speichel- und Schweißabsonderung. Der Tod der Säugetiere erfolgt durch Lähmung der Respiration.“

Bezüglich der Wirkung des Isomuscarins verweise ich auf die Mitteilungen, die Herr Professor Meyer in Ann. Chem. 267, S. 253 f. machte.

Aus diesen Versuchen geht somit von Neuem hervor, daß das natürliche Muscarin mit dem künstlichen, aus Cholin dargestellten Muscarin, trotz der überraschenden Uebereinstimmung in chemischer Beziehung, nicht identisch ist. Die von Berlinerblau dargestellte Base hat, wie schon aus der verschiedenen Zusammensetzung hervorgeht, weder mit dem natürlichen, noch mit dem künstlichen Muscarin etwas zu thun.

Auch das von Bode dargestellte Isomere des Muscarins, das Isomuscarin, zeigt in seinen chemischen und physiologischen Eigenschaften wesentliche Verschiedenheiten vom Pilz- und Cholin-Muscarin.

Die vorstehenden Versuche werden eine Ergänzung und Erweiterung erfahren, sobald es gelungen sein wird, natürliches Muscarin in der erforderlichen Menge zu beschaffen. Die bisher verarbeiteten, in der Umgegend von Marburg und von Kirchhain a. Ohm gesammelten Fliegenpilze ergaben gar keine, oder doch nur ganz verschwindend kleine Ausbeuten an Muscarin.

Es sei mir gestattet, die angenehme Pflicht zu erfüllen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Ernst Schmidt, für das große Interesse, welches er meinen Arbeiten stets entgegengebracht, für die Liebenswürdigkeit, mit welcher er mich unterstützte, und für die Geduld, mit welcher er mich auf dem mühsamen Wege, auf welchem die Resultate dieser Arbeit errungen werden mußten, begleitet hat, an dieser Stelle meinen wärmsten und herzlichsten Dank auszusprechen.
