Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut
der Universität Marburg.

Ueber das Kreatinin.

Von Ernst Schmidt.

(Eingegangen den 15. VIII. 1910.)

Die Untersuchungen über das Kreatinin, welche mich im Verein mit einigen meiner Schüler seit einem Jahrzehnt beschäftigen, bezweckten einesteils die Isomeren dieser Base darzustellen, bezw. eingehender zu studieren, anderenteils, einige Lücken in der Kenntnis des Kreatinins selbst auszufüllen. Ein Teil der bei diesen Untersuchungen erzielten Resultate ist bereits in diesem Archiv niedergelegt worden, ein weiterer Teil derselben soll, obschon das gesteckte Ziel noch nicht ganz erreicht ist, aus Zweckmäßigkeitsgründen im nachstehenden zur Mitteilung gelangen.

Ehe wir dem Studium der Isomeren des Kreatinins nähertraten, war zunächst die Frage zu entscheiden, ob das typische Kreatinin als solches wirklich in verschiedenen Formen aufzutreten vermag, wie es nach den Angaben von G. S. Johnson¹⁾ der Fall sein soll. Nach den Beobachtungen dieses Forschers ist das direkt aus Harn dargestellte Kreatinin verschieden von demjenigen, welches resultiert, wenn dieses Harnkreatinin zunächst in Kreatin übergeführt und letzteres dann wieder in Kreatinin verwandelt wird. Dieses Kreatinin soll sich dann ferner auch noch von dem unterscheiden, welches aus Fleischkreatin dargestellt werden kann.

Die vergleichenden Untersuchungen, welche H. Pommerehne und M. Toppelius²⁾ in dieser Richtung ausführten, haben jedoch gezeigt, daß in den Kreatininen verschiedenen Ursprungs keinerlei Verschiedenheiten obwalten. Harnkreatinin, Fleischkreatinin und synthetisches Kreatinin erwiesen sich in jeder Beziehung als identisch. Diese Beobachtungen von Pommerehne und Toppelius haben weiter durch die Alkylierungsversuche, welche durch C. Henzerling und G. Kunze zur Ausführung gelangten (siehe die nachstehenden Abhandlungen), volle Bestätigung gefunden, indem weder in den Methyl-, noch in den Äthylderivaten

¹⁾ Proc. of the Royal soc. of London 48, 493.

²⁾ Dieses Archiv 234, 380.

der Kreatinine verschiedenen Ursprungs irgend eine Verschiedenheit konstatiert werden konnte.

Von Strukturisomeren des Kreatinins waren daher bisher nur zwei, das α - und das β -Alakreatinin bekannt, da das Iso-

kreatinin, welches von Thesen¹⁾ aus Fischfleisch isoliert worden war, sich nach den gleichzeitig von G. Korndörfer²⁾ und von E. Poulson³⁾ ausgeführten Untersuchungen als identisch mit dem typischen Kreatinin erwies.

Das α -Alakreatinin ist zurzeit jedoch nur in optisch inaktiver Form bekannt, da die Darstellung der Rechts- und Linksform dieser Base bisher noch nicht erfolgt ist. Nachdem jedoch das α -Alanin durch Emil Fischer in seine beiden optisch aktiven Komponenten zerlegt worden ist, dürfte der synthetischen Gewinnung des Rechts- und Links- α -Alakreatinins besondere Schwierigkeiten kaum noch entgegenstehen. Versuche, das d-, l-Alakreatinin mit Hilfe optisch aktiver Säuren in seine beiden optisch aktiven Komponenten zu spalten, waren bisher noch nicht von dem gewünschten Erfolg begleitet, jedoch sollen dieselben fortgesetzt werden.

Das früher wenig studierte β -Alakreatinin hat auf meine Veranlassung Herr Holm⁴⁾ einer weiteren Untersuchung unterworfen.

Zur Synthese der beiden weiteren Strukturisomeren des Kreatinins schien das Glykocyamidin ein geeignetes Ausgangsmaterial zu sein, da bei der Methylierung desselben sowohl die Möglichkeit der Bildung eines δ -Methylglykocyamidins, als auch eines γ -Methylglykocyamidins gegeben war:

¹⁾ Ztschr. f. physiol. Chem. **24**, 1.

²⁾ Dieses Archiv **242**, 373.

³⁾ Arch. f. exper. Pharm. u. Path. **51**, 227.

⁴⁾ Dieses Archiv **242**, 612.

Die Versuche, welche Herr G. K o r n d ö r f e r¹⁾ in dieser Richtung ausführte, lehrten, daß das Glykocyamidin in der Tat durch Einwirkung von Jodmethyl in ein Methylglykocyamidin verwandelt wird, welches sich in seinen Eigenschaften wesentlich von dem Kreatinin unterscheidet.

Zur Ermittlung der Konstitution des auf diese Weise erhaltenen Isomeren des Kreatinins wurde dasselbe damals der hydrolytischen Spaltung mit Barythydrat unterworfen. Als Spaltungsprodukte traten hierbei Ammoniak, Methylamin, Glykoll und γ -Methylhydantoin auf. Es erschien daher zunächst die Annahme gerechtfertigt, daß das vorliegende Methylglykocyamidin die Methylgruppe in der δ -Stellung enthalte. Eine endgültige Entscheidung hierüber konnte jedoch erst die Natur der Oxydationsprodukte liefern, welche bei der Behandlung dieses Methylglykocyamidins mit Kaliumpermanganat auftraten, indem hier, je nach der Stellung der CH_3 -Gruppe, Methylguanidine der Formel:

zu erwarten waren.

Das K o r n d ö r f e r'sche Methylglykocyamidin ist zu diesem Zweck von Herrn M. S c h e n c k²⁾ von neuem dargestellt und zur weiteren Ermittlung der Konstitution oxydiert worden. Hierbei hat sich ergeben, daß jenes Methylglykocyamidin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat dasselbe Methylguanidin (I) liefert wie das natürliche Kreatinin.

Bei der wesentlichen Verschiedenheit, welche in den Eigenschaften des natürlichen Kreatinins und jenes Methylglykocyamidins obwalten, muß letzteres daher als γ -Methylglykocyamidin betrachtet werden.

Die Synthese des δ -Methylglykocyamidins steht daher zurzeit noch aus, jedoch sind Versuche hierzu im Gange. Es ist zunächst versucht worden, die Silberverbindung des Glykocyamidins, welche in ähnlicher Weise wie das Kreatininsilber (siehe unten) dargestellt wurde, mit Jodmethyl in Reaktion zu versetzen. Ich werde hierüber später berichten.

Neben der Darstellung der Isomeren des Kreatinins erschien mir auch die Gewinnung der Homologen dieser Base durch direkte

¹⁾ Dieses Archiv 242, 620.

²⁾ Ibidem 248, 376.

Alkylierung derselben von Interesse zu sein, da hierdurch zugleich die Frage eine Beantwortung finden mußte, ob sich das Kreatinin bei der Alkylierung direkt als eine tertiäre, oder wie man nach dem Vorhandensein der beiden Imidgruppen: NH , erwarten sollte, zunächst als eine zweifach sekundäre Base verhält.

Die Einwirkung von Jodäthyl auf Kreatinin ist bereits vor längerer Zeit von C. Neubaer¹⁾ studiert und hierbei die Bildung von Kreatininäthyljodid und Kreatininhydrojodid konstatiert worden. Die Analyse dieses Kreatininäthyljodids führte zu der Formel $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{J}$, die des daraus durch Einwirkung von feuchtem Silberoxyd gewonnenen Aethylkreatinins zu der Formel $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{OH} + \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$. Da letztere Verbindung bei erneuter Behandlung mit Jodäthyl nur das als Ausgangsmaterial angewendete Kreatininäthyljodid $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{J}$ lieferte, so glaubte Neubaer das Kreatinin als eine tertiäre Aminbase, das Aethylkreatinin dagegen als eine quaternäre Ammoniumbase ansprechen zu sollen.

Mit dieser Annahme steht zunächst die Angabe Neubaer's, daß jenes Aethylkreatinin beim Liegen an der Luft unverändert bleibt, nicht recht im Einklang, da im allgemeinen die quaternären Ammoniumbasen sonst unter diesen Bedingungen mit Begierde Kohlensäure aufnehmen. In direktem Widerspruch damit befinden sich dagegen die Beobachtungen, welche G. Korndörfer (l. c.) an dem Methylkreatinin machte. Diese Verbindung besaß die Zusammensetzung $\text{C}_4\text{H}_8(\text{CH}_3)\text{N}_3\text{O}$, nachdem dieselbe durch Einwirkung von Kaliumkarbonat auf Kreatininmethylchlorid: $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{Cl}$ bzw. $\text{C}_4\text{H}_8(\text{CH}_3)\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$, das Umsetzungsprodukt des durch Erhitzen von Kreatinin mit Jodmethyl erhaltenen Kreatininmethyljodids mit frisch gefälltem Chlorsilber, abgeschieden und, nach dem Umkrystallisieren, bei 100° getrocknet worden war. Wurde dieses Methylkreatinin alsdann von neuem mit Jodmethyl behandelt, so resultierten Produkte, welche nach der Analyse ihrer Platindoppelsalze als Dimethylkreatinin und als Trimethylkreatinin anzusprechen waren.

Ich habe damals bereits darauf aufmerksam gemacht, daß, wenn bei der Einwirkung des Kaliumkarbonats auf das nach Neubaer a priori gebildete quaternäre Kreatininmethyljodid bzw. Kreatininmethylchlorid nicht eine molekulare Umlagerung herbeigeführt wird, diese Verbindungen nicht den Charakter von quaternären Ammoniumjodiden bzw. -chloriden besitzen können, sondern

¹⁾ Annal. d. Chem. 119, 49.

als Methylkreatininhydrojodide bzw. -hydrochloride angesprochen werden müssen.

Eine weitere, wenn auch wenig wahrscheinliche Ursache der voneinander abweichenden Beobachtungen Neubauer's und Korn dö r f e r's konnte in der Verschiedenheit des als Ausgangsmaterial angewendeten Kreatinins erblickt werden. Diese Möglichkeit kommt jedoch hier nicht in Betracht, da sowohl Neubauer als auch Korn dö r f e r nur mit Harnkreatinin arbeiteten.

Zur Klärung dieser Verhältnisse habe ich zunächst Herrn C. Henzerling veranlaßt, die Versuche Neubauer's zu wiederholen, und zwar unter Anwendung von Kreatinin verschiedenen Ursprungs (siehe nachstehende Abhandlung). Es hat sich hierbei ergeben, daß das aus Harn und aus Fleischextrakt gewonnene, sowie das synthetisch dargestellte Kreatinin sich gegen Jodäthyl durchaus gleich verhalten. Diese drei Kreatinine lieferten bei der Einwirkung von Jodäthyl Aethylkreatininhydrojodide und Kreatininhydrojodide, welche in ihren Eigenschaften vollständig übereinstimmten. Auch die aus diesen Aethylkreatininhydrojodiden dargestellten freien Basen ließen keinerlei Verschiedenheit erkennen, gleichgültig, ob die Abscheidung derselben mit Hilfe von Kaliumkarbonat (unter Anwendung der Hydrochloride), von Bleihydroxyd oder von feuchtem Silberoxyd erfolgte. Keines dieser Aethylkreatinine zeigte in dem Verhalten den Charakter einer quaternären Ammoniumbase. Bei erneuter Behandlung dieser Aethylkreatinine mit Jodäthyl wurde zwar, entsprechend den Angaben Neubauer's, als Hauptprodukt Aethylkreatininhydrojodid gebildet, jedoch gelang es auch aus den Mutterlaugen kleine Mengen von Diäthylkreatinin zu isolieren.

Auch gegen Jodmethyl zeigten jene Aethylkreatinine ein dem Jodäthyl entsprechendes Verhalten. In erster Linie resultierte auch hier Aethylkreatininhydrojodid, jedoch konnte aus den Mutterlaugen der Reaktionsprodukte ebenfalls eine geringe Menge von Methyläthylkreatinin gewonnen werden.

Da das Aethylkreatinin sich nur durch eine sehr geringe Krystallisationsfähigkeit auszeichnet und auch die weitere Alkylierung desselben keineswegs glatt verläuft, so erschien dasselbe als wenig geeignet, um einen wirklichen Einblick in den Reaktionsverlauf zu gewinnen, welcher sich bei der Alkylierung des Kreatinins abwickelt. Ich habe daher Herrn G. K u n z e veranlaßt, die bereits von G. K o r n d ö r f e r (l. c.) ausgeführten Methylierungsversuche des Kreatinins in größerem Umfange wieder aufzunehmen, um

aus der Natur der Spaltungsprodukte der hierbei gewonnenen Methylkreatinine einen sicheren Schluß über die Stellung der Methylgruppe in dem Molekül derselben ziehen zu können.

Die Methylierung des Kreatinins erfolgte unter Benutzung von Fleischkreatinin und von synthetischem Kreatinin unter den gleichen Versuchsbedingungen, welche seinerzeit von Korn-dörfer für Harnkreatinin zur Anwendung gelangten. Die hierbei neben Kreatininhydrojodid erhaltenen Methylkreatininhydrojodide $C_4H_6(CH_3)N_3O$, HJ, erwiesen sich als identisch. Das gleiche war der Fall bei den aus diesen Hydrojodiden durch Einwirkung von Kaliumkarbonat und von Bleihydroxyd dargestellten freien Methylkreatininen: $C_4H_6(CH_3)N_3O$. Das unter Anwendung von feuchtem Silberoxyd erhaltene Methylkreatinin konnte zwar nicht zur Krystallisation gebracht werden, jedoch stimmte dasselbe in seinem gesamten Verhalten mit dem auf andere Weise im krystallisierten Zustande gewonnene Methylkreatinin vollständig überein.

Das bei der Methylierung des Kreatinins als Hauptprodukt gebildete Methylkreatininhydrojodid konnte durch folgende Formeln zum Ausdruck gelangen:

Eine Entscheidung darüber, welche von diesen drei Formeln für die vorliegende Verbindung in Betracht kommt, mußte einerseits das Gesamtverhalten derselben, andererseits das Verhalten dieser Basen bei der hydrolytischen Spaltung und bei der Oxydation ermöglichen. Schon der Umstand, daß aus jenem Hydrojodid durch Kaliumkarbonat ein Methylkreatinin gebildet wurde, welches im lufttrockenen Zustande in seiner Zusammensetzung der Formel $C_4H_6(CH_3)N_3O + H_2O$, im Vakuum getrocknet, der Formel $C_4H_6(CH_3)N_3O$ entsprach, ließ die Formel III als sehr unwahrscheinlich erscheinen. Auch die Beständigkeit des auf verschiedene Weise aus jenem Jodid isolierten Methylkreatinins gegen Kohlensäure stand mit dem einer quaternären Ammoniumbase, deren Bildung unter Zugrundelegung der Formel III zu erwarten war, nicht im Einklang.

Bei der hydrolytischen Spaltung des aus jenem Jodid dargestellten Methylkreatinins mit Barythydrat wurden im wesentlichen gebildet: Kohlensäureanhydrid, Ammoniak,

Methylamin und Sarkosin, bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung: Oxalsäure und Dimethylguanidin (siehe nachstehende Abhandlung).

Das bei der Oxydation des Methylkreatinins gebildete Dimethylguanidin stimmte in seinem Gold- und Platindoppelsalz, sowohl in den Löslichkeitsverhältnissen, als auch im Schmelzpunkt mit dem von M. Schenck¹⁾ dargestellten symmetrischen Dimethylguanidin (I) überein. Einen weiteren Beweis, daß in dem gewonnenen Oxydationsprodukt tatsächlich das symmetrische Dimethylguanidin (I) und nicht das unsymmetrische Dimethylguanidin (II bezw. III) vorlag, wurde durch den

krystallographischen Vergleich der Platindoppelsalze erbracht. Herr Privatdozent Dr. A. Schwantke-Marburg, dem ich auch an dieser Stelle für seine freundliche Unterstützung meinen verbindlichsten Dank sage, hatte die Güte mir hierüber folgendes mitzuteilen:

Zur Untersuchung wurde mir übergeben:

A. Dimethylguanidinplatinchlorid, von Dr. G. Kunze durch Oxydation von Methylkreatinin dargestellt.

Prismatische Krystalle. Nur die Messungen in der Prismenzone lieferten brauchbare Resultate. Es ergab sich ein scheinbar rhombischer Querschnitt eines Prismas von etwa 121° mit vorherrschender Abstumpfung beider Kanten durch die Quer- und Längsfläche. Die Winkel stimmen nahezu überein mit den von K. Haushofer (Ztschr. f. Kryst. 6, 1882, 130) für das salzsaure symmetrische Dimethylguanidin angegebenen Werten: hier $60^\circ 30'$, bei Haushofer $p:b = 59^\circ 55'$, $q:b = 60^\circ 11'$. Nach ihm sind die Krystalle triklin, damit stimmt überein, daß die vorliegenden Prismen schief auslöschten.

B. Symmetrisches Dimethylguanidinplatinchlorid, von Professor E. Schmidt durch Einwirkung von Methylamin auf Jodecyan nach M. Schenck (siehe dieses Archiv 247, 494) dargestellt. Dieses Doppelsalz lag mir in zwei Fraktionen zur Untersuchung vor:

I. (Standglas.) Prismatische Krystalle, genau denen von Dr. Kunze gleichend. Auch hier war nur die Prismenzone zu

¹⁾ Dieses Archiv 1909, 494.

messen, und es ergaben sich die gleichen Werte wie bei jenen, auffallenderweise wieder innerhalb ziemlich enger Fehlergrenzen auf rhombischen Querschnitt passend. Dagegen war auch hier die Auslöschung schief.

Die Identität mit den von Haushofer beschriebenen triklinen Krystallen wird bewiesen durch Fraktion

II. (Kleines Gläschen.) Dies sind kleine Kryställchen von ausgesprochen triklinem Habitus mit lebhaft glänzenden Flächen, die in verschiedenen Zonen meßbar waren. Auffallenderweise geben aber nur wenig Flächen gute Signale, die meisten sind gekrümmt oder geteilt (die Teile ein und derselben Fläche machen bisweilen einen Winkel von bis 3°) und die theoretisch parallelen Gegenflächen weichen zum Teil bis um mehrere Grade ab. Im übrigen erhält man aber innerhalb dieser großen Differenzen stets die Werte, die den Haushofer'schen Messungen entsprechen. Die Schwankungen in den Krystallwinkeln sind zu erklären durch das Bestreben des Krystalls, die geringe Differenz des Winkels von 90° auszugleichen, eine Erscheinung, die mehrfach in solchen Fällen zu beobachten ist. Die Prismenzone entspricht der von Haushofer angegebenen Kombination a (100), b (010), p (210), q ($2\bar{1}0$). Als Endfläche an den Krystallen der zweiten Fraktion tritt hauptsächlich auf r (101). $r:b$ bei Haushofer = $89^\circ 54'$, hier gemessen = 90° ca.; $a:r$ bei Haushofer $43^\circ 40'$, hier gemessen = $43^\circ 35'$.

An der Identität aller dieser Krystalle ist daher nicht zu zweifeln.

Marburg, den 16. August 1910.

Arthur Schwantke.

Aus der glatten Bildung von symmetrischem Dimethylguanidin bei der Oxydation des durch Methylierung von Kreatinin gebildeten Methylkreatinins geht weiter hervor, daß letzteres nicht den Charakter einer quaternären Ammoniumbase, als deren Oxydationsprodukt ein unsymmetrisches Dimethylguanidin (III) hätte gebildet werden sollen, tragen kann, sondern durch die Formel:

zum Ausdruck gelangen muß.

Um zu einem, mit der vorstehenden Verbindung isomeren Methylkreatinin zu gelangen, habe ich das Kreatininsilber mit einer berechneten Menge von Jodmethyl erhitzt. Das Studium der hierbei auftretenden Reaktionsprodukte ist jedoch noch nicht vollständig zum Abschluß gediehen. Ich werde daher später, im Verein mit den weiteren Arbeiten über die Isomeren des Kreatinins, über die hierbei erzielten Resultate berichten. Hier möchte ich nur erwähnen, daß sich das erforderliche Kreatininsilber leicht dadurch erhalten läßt, daß man Kreatinin mit etwas mehr als der berechneten Menge Silbernitrat in ammoniakalischer Lösung bei mäßiger Wärme auf ein kleines Volum eindunstet und die konzentrierte Lösung hierauf allmählich mit viel absolutem Alkohol versetzt. Hierdurch scheidet sich zunächst ein weißer, flockiger Niederschlag aus, der jedoch bei längerem Stehen krystallinische Beschaffenheit annimmt, so daß er leicht abgesogen und mit absolutem Alkohol ausgewaschen werden kann.

0,2084 g lufttrockener Substanz verloren im Wassertrockenschranke 0,0192 g an Gewicht = 9,21%. Die Trockensubstanz enthielt 0,092 g Ag.

Gefunden:

Ag 48,625

Berechnet für $C_4H_8AgN_3O$:

49,09%

Um das Verhalten des im vorstehenden beschriebenen Methylkreatinins bei der weiteren Alkylierung kennen zu lernen, wurde dasselbe direkt mit Jodmethyl 6 Stunden lang im geschlossenen Rohr auf 60—70° erhitzt. Nach dem Verjagen des überschüssigen Jodmethyls konnte ohne Schwierigkeiten ein Dimethylkreatinin als Hauptbestandteil aus dem Reaktionsprodukt isoliert werden. Letzteres lieferte bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung Oxalsäure und Trimethylguanidin, eine Base, welche in den Eigenschaften ihres Platin- und Golddoppelsalzes vollständig mit den entsprechenden Verbindungen des vor kurzem von M. Schenck¹⁾ dargestellten symmetrischen Trimethylguanidins übereinstimmte. Auch der krystallographische Vergleich der beiderseitigen Platindoppelsalze, welchen Herr Privatdozent Dr. A. Schwantke die Güte hatte auszuführen, bestätigte die Identität derselben. Nach Mitteilung von Herrn Dr. A. Schwantke sind die Krystalle des Trimethylguanidinplatinchlorids, von denen zwei Proben des synthetisch dargestellten und eine Probe des durch Oxydation des Dimethyl-

¹⁾ Dieses Archiv 247, 482.

kreatinins gewonnenen Präparats vorlagen, sämtlich regulär. Die Krystalle der synthetisch gewonnenen Verbindung lagen nur in Würfelform vor, während die des Oxydationsproduktes Würfel und Oktaeder, und zwar in allen Krystallen, sowohl den großen als auch den kleinen, bildeten.

Aus dem glatten Uebergang des Dimethylkreatinins in ein symmetrisches Trimethylguanidin geht hervor, daß ersteres durch nachstehende Formel zum Ausdruck zu bringen ist:

Mit der Bildung dieses Dimethylkreatinins ist jedoch die Einwirkung des Jodmethyls auf Methylkreatinin noch nicht abgeschlossen, vielmehr enthielten die Mutterlaugen des Dimethylkreatininplatinchlorids, neben anderen Doppelsalzen, noch das in charakteristischen Formen krystallisierende Trimethylkreatininplatinchlorid. Die Bildung dieser quaternären Ammoniumverbindung dürfte wohl dem Umstande zuzuschreiben sein, daß bei der weiteren Methylierung des Methylkreatinins ein Teil des zunächst gebildeten tertiären, symmetrischen Dimethylkreatinins durch Anlagerung von CH_3J in quaternäres Dimethylkreatininmethyljodid: $\text{C}_4\text{H}_5(\text{CH}_3)_2\text{N}_3\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{J}$, verwandelt wurde. Die Konstitution letzterer Verbindung dürfte daher wohl mit Wahrscheinlichkeit durch die Formel:

auszudrücken sein, wobei es zunächst dahingestellt sein mag, an welches Stickstoffatom die CH_3J -Gruppe zur Anlagerung gelangte.

Aus den im vorstehenden skizzierten Alkylierungsversuchen, denen sich jüngst das Studium des Benzylkreatinins (Hennig) angeschlossen hat, geht hervor, daß das Kreatinin bei der Einwirkung von Halogenalkyl sich nicht, wie es von Neubauer (l. c.) angenommen wurde, wie eine tertiäre, sondern wie eine zweifach sekundäre Base verhält, indem bei der Methylierung zunächst das Wasserstoffatom der Gruppe ---NH---CO und hierauf erst das

Wasserstoffatom der Gruppe $>C=NH$ durch CH_3 ersetzt wird. Erst das durch zweifache Methylierung gebildete Dimethylkreatinin trägt dann den Charakter einer tertiären Base, indem es durch weitere Addition von Jodmethyl ein quaternäres Ammoniumjodid liefert. Ob dieses Dimethylkreatinin-Methyljodid noch einer weiteren Addition von Jodmethyl fähig ist, ist bisher nicht entschieden worden.

Ueber die Einwirkungsprodukte der salpetrigen Säure auf das Kreatinin, deren Studium mich im Verein mit den Herren Thumann und Hennig in den letzten Jahren ebenfalls beschäftigt hat, werde ich in einer späteren Abhandlung berichten.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

Von Ernst Schmidt.

Ueber das Methyl-, Dimethyl- und Trimethyl- Kreatinin¹⁾.

Von Dr. Gerhard Kunze, Apotheker.

(Eingegangen den 15. VIII. 1910.)

Das für die nachstehenden Untersuchungen erforderliche Kreatin bzw. Kreatinin wurde zum Teil aus Fleischextrakt nach den Angaben von Mulder und Mouthann²⁾ gewonnen, zum Teil auf synthetischem Wege aus Cyanamid und Sarkosin nach der Methode von Volhard³⁾ dargestellt.

Das für die Synthese des Kreatins verwendete Sarkosin war durch hydrolytische Spaltung des Koffeins nach den Angaben von E. Schmidt und W. Paulmann⁴⁾ bereitet worden (Ausbeute 88% der Theorie). Zur Darstellung des Cyanamids diente dagegen das käufliche Cyanamidnatrium. Von letzterem wurden, in Anlehnung an das von der Deutschen Gold- und Silberscheideanstalt in Frankfurt a. M. angegebene Verfahren⁵⁾ je 20 g

¹⁾ Auszug aus der Inaugural-Dissertation, Marburg 1909.

²⁾ Ztschr. f. Chem. 1869, 341.

³⁾ Ztschr. f. Chem. 1869, 318.

⁴⁾ Dieses Archiv 1894, 601.

⁵⁾ Chem. Centralbl. 1905, II., 1650.