kühler. Das Reaktionsprodukt wird zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Es wird hierbei das m-Äthoxyl-dibenzolsulfondiäthyl-o-Phenylendiamin in feinen Krystallnadeln erhalten, die bei 121° C. schmelzen.

Wir beabsichtigen noch, auf das Natriumsalz des Dibenzolsulfamids Äthylen — und besonders auch Trimethylenbromid einwirken zu lassen. Die hierbei resultierenden Verbindungen dürften einiges Interesse schon beanspruchen, zumal mit dem Trimethylenbromid eine Verbindung mit einem siebengliederigen Ringe zu erwarten ist. Weitere aus dem m-Äthoxyl-o-Phenylendiamin erhaltliche Azine werden an anderer Stelle Erwähnung finden.

Zum Schlusse erlauben wir uns, den Herren F. Schlerath, Apotheker, und W. Storck, cand. pharm., für die Herstellung größerer Mengen Nitrophenacetin und Diamin unseren herzlichsten Dank auszusprechen.

Freiburg i. Brg., August 1891.

Chemisches Universitätslaboratorium.
(Professor E. Baumann.)

Mitteilungen aus dem pharmaceutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

35. Über das Cholin.

Von Ernst Schmidt.

Das Cholin oder Trimethyl-Oxäthyl-Ammoniumhydroxyd ist in der neueren Zeit wiederholt aus Materialien tierischen Ursprungs und noch weit häufiger aus Samen und Wurzeln von Pflanzen der verschiedensten Art isoliert worden. Es ist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß ein Teil dieses Cholins nicht präexistierend in den betreffenden Rohmaterialien enthalten ist, vielmehr daß dasselbe häufig nur als das Spaltungsprodukt der im pflanzlichen und tierischen Organismus weit verbreiteten, leicht zersetzlichen Lecithine oder Protagone auftritt.

In Erwägung dieser weiten Verbreitung des Cholins, bezüglich der das Cholin liefernden Lecithine mußten die Untersuchungen von Chr. Gram,¹ nach denen das relativ ungiftige Cholin durch eine Reihe von Agentien leicht mehr oder minder vollständig in das stark giftig wirkende Neurin übergeht, ein besonderes Interesse in Anspruch nehmen. Lag hiernach doch die Vermutung nahe, daß unter gewissen, sich der direkten Wahrnehmung entziehenden Umständen auch in den cholinhaltigen Materialien pflanzlichen und tierischen Ursprungs ein Übergang von Cholin in Neurin stattfinden könne. Ja es schien in dieser Beobachtung sogar eine Erklärung, wenigstens für einen Teil der eigentümlichen Erscheinungen, zu liegen, daß gewisse pflanzliche und tierische Materialien plötzlich, scheinbar ohne jede äußere Veranlassung, beim Genuß eine toxische Wirkung ausüben können, die denselben unter normalen Verhältnissen durchaus fremd ist.

Das Vorkommen von Neurin in faulenden Substanzen ist bereits von Brieger mehrfach konstatiert worden, und zwar als ein Produkt, welches unter dem Einflusse niederer Organismen bei der Fäulnis gebildet wird. Gram hebt daher hervor, daß die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, daß hier die Entstehung des Neurins, wenigstens zum Teil, auf einem einfachen chemischen Prozesse beruht, der wohl in folgender Gleichung zum Ausdruck kommen dürfte:

Bei dem mannigfachen Interesse, welches der Übergang des Cholins in Neurin bietet, habe ich mich in den letzten Jahren mit diesem Gegenstande beschäftigt und hierbei namentlich die Frage experimentell zu entscheiden gesucht, ob die Umwandlung des Cholins in Neurin in der That durch Mikroorganismen herbeigeführt werden kann.

Darstellung des Cholins.

Das zu diesen Versuchen verwendete Cholin war zum Teil nach Diakonow² aus Eigelb, zum Teil synthetisch nach Wurtz³ aus Trimethylamin und Äthylenchlorhydrin dargestellt worden. Beide Präparate wurden zunächst in das Platindoppelsalz übergeführt und letzteres so

¹ Archiv f. exper. Patholog. u. Pharmakol. XX, 116.

² Kopp-Will'scher Jahresber. 1867, 776.

³ Annalen d. Chem., Suppl. 6, 116, 197.

oft umkrystallisiert, bis es in den charakteristischen, wohl ausgebildeten, monoklinen Tafeln resultierte. Zu den Versuchen selbst gelangte das Cholinplatinchlorid nur in gut ausgebildeten Einzelkrystallen, die schon durch die Form ihre Reinheit dokumentierten, zur Anwendung. Dieses, durch besondere Krystallisationsfähigkeit ausgezeichnete Doppelsalz resultierte wiederholt in prächtig ausgebildeten Krystallen von Thalergröße und Centimeterdicke. Zur weiteren Bestätigung der Reinheit wurde je der Schmelzpunkt und der Platingehalt (31,60 Proz. Pt) der angewendeten Präparate bestimmt.

Der Schmelzpunkt des Cholinplatinchlorids wurde von J. Bode (Inauguraldissertation, Marburg 1889) wiederholt zu 233 bis 234° C. bestimmt, wogegen E. Jahns denselben zu 225° C. ermittelte (Berichte d. d. chem. Ges. 1890, 2974). Bei den vielen Schmelzpunktbestimmungen, die ich in den letzten Jahren von Cholinplatinchlorid, welches zuvor über Schwefelsäure oder im Wassertrockenschranke im fein zerriebenen Zustande sorgfältig getrocknet war, ausführte, habe ich den von E. Jahns angegebenen Schmelzpunkt nicht beobachten können. Ich fand, daß das Cholinplatinchlorid im engen Kapillarröhrchen bei 232 bis 233° C., meist sogar erst bei 240 bis 241° C. unter starkem Aufschäumen schmolz. Die Temperatur, bei welcher dieses Aufschäumen stattfindet (letztere wurde als Schmelztemperatur notiert), scheint von den Versuchsbedingungen abzuhängen: der Weite des Kapillarrohres, der angewendeten Menge des getrockneten Platindoppelsalzes, dem rascheren oder langsameren Erhitzen etc. Als Thermometer diente hierbei ein von der technischen Reichsanstalt kontrolliertes Instrument.

Bei den späteren Versuchen habe ich zum Teil auch Cholin verwendet, welches auf Grund der Beobachtungen von J. Bode (Inauguraldissertation, Marburg 1889) auf folgende Weise dargestellt worden war.

Das nach Angabe von A. W. Hofmann¹ durch Erwärmen von Äthylenbromid mit überschüssiger alkoholischer Lösung von Trimethylamin:

leicht darstellbare Trimethylaminäthylenbromid wurde in Wasser gelöst, diese Lösung mit so viel Silbernitrat versetzt, daß auf 1 Molekül des angewendeten Bromids etwas mehr als 2 Moleküle AgNO₃ zur Reaktion gelangten, das ausgeschiedene Bromsilber abfiltriert, ausgewaschen und

¹ Chem. Centralbl. 1858, 913.

Neurins) ganz so krystallisiere wie die der Äthylbase (des Cholins), nur sei die Farbe der Krystalle stärker rot. Diese Angabe beruht, soweit dieselbe die Krystallform jener Doppelsalze betrifft, auf einem Irrthum. Cholin- und Neurinplatinchlorid sind im reinen Zustande in ihrer Form so verschieden von einander, daß eine Verwechselung beider völlig ausgeschlossen ist.

Während das Cholinplatinchlorid grofse, leicht lösliche, rote, tafelförmige Krystalle des monoklinen Systems bildet, die sich häufig treppenförmig übereinander lagern, scheidet sich das Neurinplatinchlorid in kleinen, schwerlöslichen, orangeroten, regulären Oktaëdern, und zwar stets in Einzelkrystallen, ab. Cholinplatinchlorid schmilzt, wie schon erwähnt, bei 232 bis 233°, bezüglich bei 240 bis 241° C., Neurinplatinchlorid dagegen bei 211 bis 213° C.

Anfänglich schied sich das Cholinplatinchlorid, welches ich in Mengen von etwa 150 g in Händen hatte, namentlich beim Erkalten gesättigter, wässeriger Lösungen, meist in grofsen, mehr prismatisch oder nadelförmig ausgebildeten Krystallen aus. Durch Umkrystallisieren, besonders durch freiwilliges Verdunstenlassen der kalt gesättigten, wässerigen Lösungen konnten jedoch diese Krystalle leicht in obige Form übergeführt werden. Beide Formen erwiesen sich als frei von Krystallwasser; über Schwefelsäure getrocknet enthielten sie 31,6 Proz. Pt.

Eine glatte Überführung von Cholin in Neurin konnte bisher nur in der Weise realisiert werden, daß Cholin mit rauchender Jodwasserstoffsäure auf 140° oder mit rauchender Bromwasserstoffsäure auf 160 bis 170° erhitzt wurde, und die hierbei resultierenden Verbindungen:

hierauf mit feuchtem Silberoxyd behandelt wurden. Eine Überführung von Neurin in Cholin gelang bisher nur in der Weise, daß Neurin durch Erhitzen mit starker Jodwasserstoffsäure, bezüglich mit starker Bromwasserstoffsäure, in die Verbindungen:

übergeführt wurde und diese dann durch Erhitzen mit Silbernitrat in wässeriger Lösung in Cholin (vgl. oben) verwandelt wurden (siehe die Arbeit von J. Bode l. c.).

Verhalten des Cholinplatinchlorids gegen Salzsäure.

Nach Angabe von Gram (l. c.) gelingt es leicht und vollständig, die Platinverbindung des Cholins in die des Neurins durch 5- bis 6 stündiges Erhitzen der salzsäurehaltigen wässerigen Lösung im Wasserbade überzuführen. Die Platinverbindung, die früher 31,58 Proz. Pt enthielt, gab nach obiger Behandlung und darauf folgender dreimaliger Umkrystallisation als Mittelwert 34,3 Proz. Pt, während die Berechnung 33,56 Proz. Pt verlangt. Gram fand 34,5; 33,87; 34,19; 34,48; 34,46 Proz. Pt.

Schon auf der Naturforscherversammlung in Berlin (1886) machte ich die Mitteilung, daß diese Angabe von Gram auf einem Irrtum beruhen müsse, da es mir nicht gelungen sei, Cholinplatinchlorid durch Salzsäure in Neurinplatinchlorid zu verwandeln. Ich hielt mich hierzu umsomehr berechtigt, als ich durch die Freundlichkeit meines Kollegen Hans Meyer in der Lage war, das in der Sammlung des hiesigen pharmakologischen Instituts befindliche Originalpräparat Gram's einer Prüfung zu unterwerfen. Letzteres bildete leicht lösliche, tafelförmige, zu treppenförmigen Aggregaten vereinigte, gut ausgebildete Krystalle, die in dem Äußeren, in dem Schmelzpunkte (234⁰) und in der Zusammensetzung vollständig mit Cholinplatinchlorid übereinstimmten.

Es wurde gefunden:

	1.	2.
Pt.	31,50	31,56
	Berechnet für:	
Cholinplatinchlorid		Neurinplatinchlorid
Pt 31,60		33,56.

Die Gram'schen Versuche sind später von Herrn J. Weifs auf meine Veranlassung wiederholt worden; der Erfolg war jedoch der gleiche, indem auch hierbei eine Umwandlung von Cholinplatinchlorid in Neurinplatinchlorid durch Salzsäure nicht bewirkt werden konnte.¹

5 g Cholinplatinchlorid wurden zu diesem Zwecke in der 20fachen Menge verdünnter Salzsäure gelöst und diese Lösung 6 Stunden lang,

¹ Nachdem diese Versuche längst beendet und, soweit es die meinigen betrifft, auch bereits mitgeteilt waren (l. c.), erhielt ich durch ein Referat der Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (1887, Referate S. 797) Kenntnis von den den gleichen Gegenstand betreffenden Untersuchungen Brieger's, welche zu den nämlichen Resultaten führten. Ich habe

unter Ergänzung des verdampfenden Wassers, im Wasserbade erhitzt. Nach dem Eindampfen und freiwilligen Verdunsten über Ätzkalk resultierten aus dieser Lösung nur die charakteristischen, tafelförmigen Krystalle des Cholinplatinchlorids.

0,2377 g dieser Krystalle enthielten 0,0751 g Pt = 31,59 Proz.

Bei einem zweiten Versuche wurden einige Gramm Cholinplatinchlorid direkt mit 25proz. Salzsäure 6 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, die Lösung hierauf eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die hierdurch erzielte Flüssigkeit der freiwilligen Verdunstung überlassen. Auch hierbei resultierten nur die charakteristischen Krystalle des Cholinplatinchlorids, eine Abscheidung von Neurinplatinchlorid konnte nicht beobachtet werden.

0,1886 g dieser Krystalle enthielten 0,0598 g Pt = 31,70 Proz.

Nach diesen Beobachtungen kann wohl, entgegen den Angaben von Gram, angenommen werden, daß Cholinplatinchlorid unter obigen Bedingungen weder leicht noch vollständig durch Salzsäure in Neurinplatinchlorid verwandelt werden kann.

Verhalten des milchsauren Cholins beim Erhitzen.

Nach Angaben von Gram (l. c.) erleidet das milchsaure Cholin durch 24stündiges Erhitzen seiner wässerigen Lösung im Dampfbade insofern eine starke Umwandlung, als das Reaktionsprodukt ganz die Eigenschaften der Vinylbase (des Neurins) zeigt. Nach dem negativen Ergebnisse der vorstehenden Versuche habe ich geglaubt, auch diese Angaben Gram's einer Prüfung unterziehen zu sollen. Und in der That hat es sich auch hierbei gezeigt, daß das Verhalten des milchsauren Cholins ein wesentlich anderes ist, als es nach den Mitteilungen von Gram zu erwarten stand. Bei diesen mehrfach wiederholten Versuchen konnte nur eine Umlagerung des Cholinlaktats zu einer esterartigen Verbindung, dem Laktocholin, dagegen keine Bildung von Neurin, wenigstens nicht auf chemischem Wege, konstatiert werden.

jedoch später Gelegenheit gehabt, mich zu überzeugen, daß die jenem Referate zu Grunde liegende Originalarbeit Brieger's ebenfalls bereits im Jahre 1886, und zwar in der mir damals nicht zugänglichen Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. X, Heft 3, also ein Jahr vor dem Erscheinen jenes Referats, zur Publikation gelangt ist.

Die bezüglichen Versuche gelangten in der Weise zur Ausführung, daß reines, durch vorsichtige Zersetzung des Cholinchlorids durch feuchtes Silberoxyd dargestelltes Cholin mit Milchsäure genau neutralisiert und diese Cholinlaktatlösung in einer Verdünnung von etwa 1:25 anfänglich 24 Stunden, später etwa 72 Stunden lang in einem langhalsigen, mit Trichter verschlossenen Kolben im Dampfbade erhitzt wurde. Nach Beendigung des Versuchs zeigte die Lösung unter diesen Bedingungen noch neutrale Reaktion. Fand dagegen während des Erhitzens durch Verdunstung eine wesentliche Konzentration der Lösung statt, oder wurde das neutral reagierende Reaktionsprodukt im Wasserbade eingedampft, so nahm dasselbe stark saure Reaktion an. In beiden Fällen enthielt dann die Lösung im wesentlichen nur Cholin, es resultierte daher daraus, nach Zusatz von Platinchlorid und freiwilligem Verdunsten, Cholinplatinchlorid in reichlicher Menge, wogegen das Platindoppelsalz des Laktocholins entweder gar nicht oder doch nur in verschwindend kleiner Menge auftrat. Eine Ausscheidung des oktaëdrischen, in Wasser schwer löslichen Neurinplatinchlorids konnte jedoch auch bei Anwendung der im nachstehenden erörterten Vorsichtsmaßregel (s. S. 480) hierbei nicht beobachtet werden.

Die Identität des hierbei gewonnenen Platindoppelsalzes mit Cholinplatinchlorid ergab sich durch die charakteristische Form der erhaltenen Krystalle, den Schmelzpunkt und den Platingehalt desselben.

0,250 g dieser Krystalle enthielten 0,0786 g Pt = 31,44 Proz.,
berechnet für Cholinplatinchlorid 31,60 Proz. Pt.

Versetzt man dagegen die neutral reagierende Lösung des Cholinlaktats, nachdem dieselbe 6 Tage lang im Dampfbade ist, direkt mit möglichst säurefreiem Platinchlorid und bringt dann die Mischung durch Eindampfen bei mäßiger Wärme zur Krystallisation, so resultieren wohl ausgebildete, orangerot gefärbte Krystalle, die sich schon in der Form von denen des Cholinplatinchlorids unterscheiden. Während letzteres gewöhnlich in sechseckigen, häufig treppenförmig angeordneten Tafeln krystallisiert, bildet jenes Doppelsalz centimeterlange, säulenförmige Krystalle von mehreren Millimetern Breite und Dicke, deren beide Enden meist abgeschrägt oder dachförmig ausgebildet sind. Die fraglichen Krystalle lösen sich leicht in Wasser, dagegen kaum in Alkohol auf; sie schmelzen unter Zersetzung bei 220° C. Die Analysen der über Schwefelsäure getrockneten Verbindung, welche Herr Dr. G. Zöllner ausführte, ergaben folgende Daten:

1. 0,197 g Substanz ergaben 0,1566 g CO₂ und 0,089 g H₂O
 2. 0,283 g " " 0,0782 g Pt
 3. 0,3035 g " " 0,0841 g Pt
 4. 0,250 g " " nach dem Glühen mit Natriumkarbonat
 0,03058 g AgCl
 5. 0,3034 g " " 0,2422 g CO₂, 0,1374 g H₂O u. 0,0841 g Pt
 6. 0,2222 g " " 0,1816 g CO₂, 0,1024 g H₂O u. 0,0616 g Pt
 7. 0,3625 g " " 0,2898 g CO₂, 0,1639 g H₂O u. 0,1003 g Pt
 8. 0,3996 g " " 0,1106 g Pt
 9. 0,287 g " " 0,01148 g N.

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
C	21,67	—	—	—	22,37	22,29	21,80	—	—
H	5,02	—	—	—	5,01	5,12	5,02	—	—
Pt	—	27,60	27,70	—	27,71	27,72	27,66	27,66	—
Cl	—	—	—	30,14	—	—	—	—	—
N	—	—	—	—	—	—	—	—	4,00

Berechnet für

C	22,11	19,82
H	4,82	4,55
Pt	27,57	31,60
Cl	30,18	34,60
N	3,96	4,55

Die vorstehenden analytischen Daten, welche von Präparaten von vier verschiedenen Darstellungen gewonnen wurden, führen, unter Berücksichtigung der bezüglichen Versuchsbedingungen, unter welchen diese Verbindung entstanden ist, zur obigen Formel. Es liegt in dem analysierten Produkte somit das Platindoppelsalz einer Verbindung vor, welche aus 2 Molekülen Cholin und 1 Molekül Milchsäure unter Austritt von 2 Molekülen H₂O entstanden ist, die daher als Laktocholin bezeichnet werden kann.

Die 2 Moleküle Krystallwasser, welche das Platindoppelsalz des Laktocholins enthält, sind sehr fest gebunden, so daß dieselben durch Trocknen bei 100° nur unvollkommen entfernt werden können.

0,315 g dieses Doppelsalzes verloren nach mehrtägigem Trocknen bei 100° nur 0,0112 g an Gewicht, entsprechend 3,5 Proz.; für 2 Moleküle H₂O berechnen sich 5,1 Proz.

Zur Bestätigung der Formel des Laktocholins habe ich versucht, das Platindoppelsalz desselben in ein entsprechendes Goldsalz zu verwandeln. Zu diesem Zwecke wurde dasselbe in wässriger Lösung durch Schwefelwasserstoff zerlegt und das von Schwefelwasserstoff befreite Filtrat mit Goldchloridlösung versetzt. Es resultierte hierbei ein Doppelsalz, welches nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser schön goldgelbe Nadeln bildete, die in dem Äußeren eine große Ähnlichkeit mit Cholingoldchlorid zeigten. Der Schmelzpunkt wurde zu 245 bis 246° C. ermittelt; Cholingoldchlorid schmilzt nach C. Siebert bei 244 bis 245° (Inauguraldissertation Erlangen 1889), nach E. Jahns ebenfalls bei 244 bis 245° (Ber. d. d. chem. Ges. 1890, 2974). Bei der Analyse dieses Doppelsalzes stellte sich in der That heraus, daß in demselben nicht das gesuchte Laktocholingoldchlorid, sondern nur Cholingoldchlorid vorlag.

0,2408 g lieferten 0,1071 g Au.

	Berechnet	
Gefunden:	für Cholingoldchlorid:	für Laktocholingoldchlorid:
Au 44,47	44,41	41,85

Das Laktocholin hatte somit unter obigen Versuchsbedingungen eine Zersetzung, unter Rückbildung von Cholin, erlitten.

Nach diesem negativen Resultate versuchte ich zunächst die Überführung des Laktocholinplatinchlorids in das entsprechende Golddoppelsalz dadurch zu erzielen, daß ich die wässrige Lösung des ersteren mit Chlorkalium bei mäßiger Wärme eintrocknete, den Rückstand mit Alkohol extrahierte, die hierdurch erzielte alkoholische Lösung verdunstete und die schließlich restierende Masse in ein Golddoppelsalz überführte. Der Erfolg war jedoch auch hier ein negativer; auch bei dieser Umsetzung resultierte nur Cholingoldchlorid in gelben, nadelförmigen Krystallen, die zwar einen etwas höheren Schmelzpunkt (252 bis 253° C.) als das gewöhnliche Cholingoldchlorid zeigten, jedoch in der Zusammensetzung damit übereinstimmten.

Die Analyse dieses Golddoppelsalzes ergab folgende Daten:

1. 0,2722 g Substanz lieferten 0,1209 g Au;			
1. 0,2964 g	"	0,1488 g CO ₂ ,	0,0938 g H ₂ O und
0,1311 g Au.			
Gefunden:		Berechnet für	
	1.	2.	(C ₅ H ₁₄ NOCl)AuCl ₃ : Laktocholingoldchlorid:
C	—	13,69	13,56 16,61
H	—	3,51	3,17 3,19
Au	44,42	44,23	44,41 41,85

Das Resultat blieb auch das gleiche, als die wässrige Lösung des milchsauren Cholins nach 6tägigem Erhitzen direkt mit Goldchlorid versetzt und durch Eindampfen bei mäßiger Wärme zur Krystallisation gebracht wurde. Das unter letzteren Versuchsbedingungen gewonnene Golddoppelsalz zeigte zwar ebenfalls einen etwas höheren Schmelzpunkt (252° C.) als das Cholingoldchlorid (245°), jedoch war weder in dem Äußeren, noch in den Löslichkeitsverhältnissen, noch in der Zusammensetzung eine Verschiedenheit von Cholingoldchlorid anderer Provenienz zu konstatieren. Die Analyse ergab folgendes:

0,309 g Substanz lieferten 0,1367 g Au, entsprechend 44,40 Proz.;
berechnet für (C₅H₁₄NOCl)AuCl₃: 44,41 Proz.

Da die Möglichkeit vorlag, daß das Laktocholin durch das Eindampfen mit überschüssiger Goldchloridlösung eine Zersetzung, unter Rückbildung von Cholin, erlitt, wurde die durch 6tägiges Erhitzen in obiger Weise erhaltene Laktocholinlösung mit Goldchlorid in der Kälte versetzt, der hierdurch ausgeschiedene fein-krystallinische Niederschlag mit der Wasserluftpumpe abgesogen, hierauf zwischen Fließpapier gepreßt und endlich über Schwefelsäure getrocknet. Das auf diese Weise erzielte Doppelsalz erwies sich jedoch bei näherer Prüfung ebenfalls nur als Cholingoldchlorid. Die Analyse desselben ergab folgendes:

0,2937 g Substanz lieferten 0,1304 g Au, entsprechend 44,40 Proz.;
berechnet für (C₅H₁₄NOCl)AuCl₃: 44,41 Proz.

Auch als die Lösung des Laktocholins so weit mit Wasser verdünnt wurde, daß Goldchlorid darin direkt keinen Niederschlag hervorrief und dieselbe darauf über Schwefelsäure der freiwilligen Verdunstung überlassen wurde, resultierte nicht das erwartete Golddoppelsalz des Laktocholins, sondern ebenfalls nur das des Cholins. Das hierdurch in breiten, glänzenden, goldgelben Nadeln gewonnene Doppelsalz schmolz bei 245° C.; bei der Analyse desselben ergab sich folgendes:

0,3418 g Substanz lieferten 0,1522 g Au, entsprechend 44,50 Proz.;
berechnet für $(C_5H_{14}NOCl)AuCl_3$: 44,41 Proz.

Die Bildung von Cholingoldchlorid, welche unter den obigen, verschiedenartig gestalteten Versuchsbedingungen lediglich stattfindet, muß überraschen, namentlich wenn man erwägt, daß sich das Platinchlorid ohne weiteres mit dem Laktocholin zu einem gut charakterisierten Doppelsalze verbindet, ohne daß sich dabei eine Spaltung dieser Verbindung in ihre Komponenten vollzieht, wie dies offenbar unter dem Einflusse des Goldchlorids der Fall ist.

Der Umstand, daß bei dem 6tägigen Erhitzen der wässerigen Lösung des milchsauren Cholins eine Veränderung der neutralen Reaktion nicht eintritt, wenn eine Verdunstung derselben vermieden wird, anderenfalls sich jedoch eine stark saure Reaktion bemerkbar macht, dürfte, da es nicht wahrscheinlich ist, daß das normale Cholinlaktat saure Reaktion zeigt, dadurch zu erklären sein, daß in dem ersteren Falle die esterartige Verbindung I, in dem letzteren, infolge der spaltenden Einwirkung des Wassers, die salzartige Verbindung II, im Verein mit freier Milchsäure, in der Flüssigkeit enthalten ist.

Wird daher die eingedampfte und infolgedessen sauer reagierende wässerige Lösung des Cholinlaktats mit Platinchlorid versetzt, so resultiert daraus unter Milchsäureabspaltung Cholinplatinchlorid, da in dieser Lösung im wesentlichen nur noch die Verbindung II enthalten ist, während die nicht eingedampfte, neutral reagierende Lösung des Laktocholinlaktats, welche nur die Verbindung I enthält, unter den gleichen Bedingungen Milchsäure und das beständige Platinsalz des Laktocholins liefert.

Da das im vorstehenden beschriebene Platinsalz des Laktocholins auch gebildet wird, wenn die mit Milchsäure neutralisierte Lösung des Cholins direkt mit Platinchloridlösung bei mäßiger Wärme eingedampft wird, so gewinnt es den Anschein, als ob bei der Neutralisation des Cholins mit Milchsäure nicht im Sinne der Gleichung I ein normales Cholin-

laktat, sondern im Sinne der Gleichung II unmittelbar ein Laktocholinlaktat entsteht.

Ich beabsichtige, die vorstehenden Versuche über das Verhalten des Cholins zur Milchsäure, bei denen ich durch Herrn Dr. G. Zöllfel in erfolgreicher Weise unterstützt worden bin, auch auf andere Oxsäuren auszudehnen.

Über das Verhalten des freien Cholins.

Bei der Untersuchung einer zum arzneilichen Gebrauche bestimmten Lösung, welche nach Angabe der betreffenden Fabrik 25 Proz. Cholin enthalten sollte, stellte sich zu meiner Überraschung heraus, daß dieselbe große Mengen von Neurin enthielt. Wenn die fragliche Lösung, wie behauptet wurde, anfänglich nur Cholin enthielt, so konnte das mit Hilfe seines Platindoppelsalzes daraus isolierte Neurin aus ersterem nur durch Abspaltung von Wasser bei der Aufbewahrung gebildet sein.

Der Umstand, daß wässrige Cholinlösung zeitweilig gegen Diphtheritis arzneilich angewendet wurde und gelegentlich vielleicht auch hier und da noch angewendet wird, liefs die Möglichkeit eines Überganges des ungiftigen Cholins in das stark giftige Neurin bei der Aufbewahrung in wässriger Lösung von solcher Tragweite erscheinen, daß es angezeigt erschien, das Cholin nach dieser Richtung hin einer Prüfung zu unterwerfen.

Zur Gewinnung des freien Cholins wurden 20 g reinsten Cholinplatinchlorids in wässriger Lösung mit Schwefelwasserstoff zersetzt, die

von Schwefelplatin und Schwefelwasserstoff befreite Lösung des Hydrochlorids mit feuchtem Silberoxyd im geringen Überschusse versetzt, die so erzielte Lösung durch Verdunstenlassen im Vakuum konzentriert und dann im Dunkeln in einem gut verschlossenen Gefäße aufbewahrt. Nach Verlauf von 4 Monaten hatte sich aus dieser Lösung eine geringe Menge des noch in Lösung gebliebenen Silberoxyds ausgeschieden, ferner zeigte dieselbe einen schwachen Geruch nach Trimethylamin. Zum Nachweis von etwa gebildetem Neurin führte ich die Gesamtmenge der Lösung wieder in das Platindoppelsalz über, fällte letzteres durch Zusatz von viel Alkohol aus und überließ schliesslich die wässrige Lösung des Niederschlages der freiwilligen Verdunstung. Es schieden sich jedoch hierbei nur die charakteristischen grossen Krystalle des Cholinplatinchlorids aus, und zwar zum Teil in wohlausgebildeten Einzelindividuen, zum Teil in treppenförmig angeordneten Aggregaten. Auch aus den letzten Mutterlaugen resultierte nur Cholinplatinchlorid; eine Abscheidung der schwer löslichen oktaëdrischen Krystalle des Neurinplatinchlorids konnte nicht beobachtet werden.

Da ich bei anderen Versuchen die Beobachtung gemacht hatte, dass sich das Neurinplatinchlorid aus der Lösung eines Gemisches von viel Cholin- und wenig Neurinplatinchlorid nicht bei Beginn der Krystallisation, wie man unter Berücksichtigung der Schwerlöslichkeit des Neurinplatinchlorids und der Leichtlöslichkeit des Cholinplatinchlorids in Wasser vermuten sollte, sondern erst aus den von Cholinplatinchlorid möglichst befreiten Mutterlaugen ausscheidet, so wurden die allmählich gebildeten Cholinplatinchloridkrystalle ausgelesen, um hierdurch die restierende Lösung successive an Neurinplatinchlorid anzureichern. Jedoch auch unter Anwendung dieser mehrfach wiederholten Krystallisationsmethode resultierte selbst aus den letzten Mutterlaugen nur Cholinplatinchlorid. Auch die letzten Krystallisationen waren durchaus einheitlicher Natur; bei der Behandlung mit wenig kaltem Wasser lösten sich dieselben leicht und vollständig auf, ohne dass dabei eine Abscheidung des schwer löslichen Neurinplatinchlorids stattfand.

Wenn somit aus wässriger Cholinlösung bei viermonatlicher Aufbewahrung wirklich Neurin gebildet worden war, so konnte die Menge desselben nur eine so geringe sein, dass sie sich des chemischen Nachweises entzog.

Um zu konstatieren, ob etwa das Cholin bei der vollständigen Verdunstung seiner wässrigen Lösung und der darauf folgenden Auf-

bewahrung des Rückstandes eine wesentliche Veränderung erleidet, dampfte ich die aus 20 g reinsten Cholinplatinchlorids nach obigen Angaben gewonnene Cholinlösung zunächst im Wasserbade auf ein kleines Volum ein und stellte schliesslich die restierende Flüssigkeit von dünn-sirupartiger Konsistenz über Ätzkalk bei Seite. Nach viermonatlicher Aufbewahrung hatte sich eine zähe, etwas bräunlich gefärbte Masse gebildet, in der einige krystallinische Ausscheidungen wahrzunehmen waren, die jedoch nicht isoliert werden konnten. Die Masse wurde daher in Wasser gelöst, die Lösung von den ausgeschiedenen wenigen braunen Flocken abfiltriert, hierauf mit Platinchlorid versetzt und in obiger Weise der Krystallisation überlassen. Eine Bildung von Neurin konnte jedoch auch hier nicht nachgewiesen werden.

Verhalten des Cholinhydrochlorids bei Gegenwart von Mikroorganismen.

Das wiederholt beobachtete gleichzeitige Auftreten von Cholin und Neurin bei der Fäulnis tierischer Substanzen legt die Vermutung nahe, daß hierbei die letztere Base aus der ersteren durch Wasserabspaltung, unter dem Einfluß der Lebensthätigkeit gewisser Mikroorganismen, gebildet wird. Bei aller Wahrscheinlichkeit, welche diese, wohl zuerst von Brieger ausgesprochene Vermutung besitzt, fehlte doch bisher der experimentelle Nachweis, daß das Cholin thatsächlich die Quelle des bei dem Fäulnisprozesse tierischer Substanzen auftretenden Neurins ist, bezüglich der Beweis, daß Cholin unter der Einwirkung von Mikroorganismen wirklich in Neurin übergeht. Brieger selbst ist es nicht gelungen, durch direkten Angriff von Spaltpilzen auf Cholin, außer Trimethylamin, eines der zahlreichen, von ihm aus faulenden Materialien isolierten Ptomaïne zu gewinnen.

Zur Entscheidung dieser theoretisch und praktisch nicht unwichtigen Frage habe ich, im Anschluß an obige Beobachtungen, zum Teil in Gemeinschaft mit Herrn J. Weifs, eine Reihe von Versuchen mit reinem Cholinhydrochlorid und Cholinlaktat angestellt, deren Lösungen mit Heuinfusum und Heubakterien unter verschiedenen Bedingungen in Berührung gebracht waren. Obschon diese Versuche bisher noch nicht zu einem vollständig befriedigenden Resultate gediehen sind, mag es doch gestattet sein, schon jetzt einen Teil der hierbei gemachten Beobachtungen mitzuteilen.

Versuch 1. Wässrige, aus 10 g reinsten Cholinplatinchlorids durch Zerlegung mit Schwefelwasserstoff dargestellte Cholinhydrochloridlösung wurde zu diesem Zwecke zunächst durch Eindampfen bei mäßiger Wärme möglichst von freier Salzsäure befreit, hierauf mit verdünnter Natronlauge genau neutralisiert und als Nährflüssigkeit mit etwas Heuinfusum, welches mit Heupulver vermischt war, versetzt. Dieses, mit Wasser zu etwa 6 l verdünnte Liquidum wurde alsdann, unter Ersatz des verdampfenden Wassers, 14 Tage lang sich selbst bei einer Temperatur von 20 bis 30° C. überlassen. Nach dieser Zeit exhalierter die Mischung einen starken Fäulnisgeruch, ein Zeichen, daß eine lebhafte Entwicklung von Fäulnisbakterien stattgefunden hatte.

Zur Isolierung der eventuell gebildeten Zersetzungsprodukte des Cholins wurde obiges Liquidum koliert, mit etwas Bleiessig versetzt, das Filtrat durch Schwefelwasserstoff entbleit und hierauf nach abermaligem Filtrieren zum dünnen Sirup eingedampft. Letzterer wurde alsdann wiederholt mit Alkohol extrahiert und die filtrierten Auszüge nach Angabe von Brieger mit konzentrierter alkoholischer Quecksilberchloridlösung im Überschuß versetzt. Der hierdurch erzeugte Niederschlag wurde nach 8tägigem Stehen gesammelt, mit Alkohol ausgewaschen, hierauf in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das vom Schwefelwasserstoff befreite Filtrat wurde, nach genügendem Eindampfen, mit Platinchlorid versetzt und schließlich der freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierbei schied sich zunächst eine kleine Menge von Cholinplatinchlorid in den charakteristischen, monoklinen Krystallen aus, gleichzeitig konnte jedoch auch die Ausscheidung kleiner oktaëdrischer Krystalle beobachtet werden, welche in dem Äußeren und in der Art der Abscheidung eine gewisse Ähnlichkeit mit Neurinplatinchlorid zeigten. Die letzteren Krystalle wurden durch Auslesen möglichst von den Cholinplatinchloridkrystallen getrennt und hierauf durch Umkrystallisieren aus wenig heißem Wasser gereinigt. Auf diese Weise gelang es, eine geringe Menge oktaëdrischer, orangerot gefärbter Krystalle zu gewinnen, welche in dem Äußeren, in den Löslichkeitsverhältnissen und in dem Schmelzpunkte (210 bis 212° C.) mit Neurinplatinchlorid übereinstimmten. Da die Menge des gewonnenen Platindoppelsalzes nicht gestattete, mit Erfolg eine Analyse auszuführen, so ersuchte ich Herrn Professor Hans Meyer, die Identität desselben mit Neurinplatinchlorid durch einen physiologischen Versuch festzustellen. Herr Professor Meyer hatte die Güte, mir hierüber folgendes mitzu-

teilen, wofür ich nicht verfehle, ihm auch an dieser Stelle meinen verbindlichen Dank auszusprechen.

Die Versuche mit dem mit Heu behandelten Cholin ergaben eine relativ starke muskarinartige Wirkung. Z. B.:

Wasserfrosch.

Herzschläge
in der Minute:

10 h 35 m . . .	37	
10 h 40 m . . .	37	Injektion von ca. 0,02 Substanz.
10 h 47 m . . .	37	
10 h 50 m . . .	25	
11 h 05 m . . .	18	Große langsame Pulse mit stark verlängerter Diastole.
11 h 15 m . . .	18	
11 h 30 m . . .	16	
11 h 40 m . . .	30	
11 h 50 m . . .	34	Klopfversuch sehr wirksam.
11 h 54 m . . .	34	0,01 Muskarin injiziert.
11 h 56 m . . .	—	Dauernder Stillstand, der durch Atropin in einer Minute aufgehoben wird.

Versuch abgebrochen.

Es scheint also ein großer Teil der Base, vielleicht alles, in die Vinylbase verwandelt zu sein.

Als Vergleich kann folgender Versuch mit der von mir dargestellten Trimethylvinylammoniumhydroxybase dienen.

Großer Wasserfrosch

(in Rückenlage aufgebunden, das Herz freigelegt):

Herzschläge
in der Minute:

10 h 35 m . . .	31	
10 h 40 m . . .	32	Subkutane Injektion von ca. 0,03 Vinylbase (neutralisiertes Salz).
10 h 42 m . . .	20	
10 h 43 m . . .	16	Sehr ausgiebige Pulsationen mit stark verlängerter Diastole.
10 h 45 m . . .	18	
10 h 48 m . . .	32	Pulsationen werden schwächer, das Herz blutärmer.
11 h 06 m . . .	24	
11 h 30 m . . .	26	Frequente nicht ausgiebige Pulsationen.
11 h 35 m . . .	—	Muskarin unwirksam, ebenso reflektorische Erregung des Vagus durch den Klopfversuch. Starke kurareartige Lähmung der Extremitätenmuskeln.

Versuch abgebrochen.

Nach diesen Beobachtungen darf wohl angenommen werden, daß die isolierten Krystalle wirklich aus Neurinplatinchlorid bestanden, daß also in der That unter dem Einflusse des Fäulnisprozesses ein kleiner Teil des angewendeten Cholins in Neurin übergegangen war. Da von dem verwendeten Cholin jedoch nur ein ganz verschwindend kleiner Teil als solches wiedergewonnen werden konnte, so hatte somit die Hauptmenge desselben durch den Fäulnisprozeß eine vollständige Zersetzung erlitten.

Versuch 2. Um eine etwas größere Menge von Neurin zu erhalten, habe ich obigen Versuch unter Anwendung von 20 g Cholinplatinchlorid wiederholt. Als Nährflüssigkeit wurde jedoch in diesem Falle verdünnte Nährgelatine verwendet. Das Resultat dieses Versuches war trotzdem kein besseres als bei dem ersten Versuche. Die Menge des unverändert gebliebenen Cholins war zwar eine etwas beträchtlichere als früher, jedoch unterschied sich die Menge des Neurinplatinchlorids, welches auch hier nach Möglichkeit durch die Form, die Löslichkeitsverhältnisse, den Schmelzpunkt und die physiologische Wirkung indentifiziert wurde, kaum von der, die bei Versuch 1 gewonnen wurde.

Versuch 3. Als Versuch 2 im Winter bei einer zwischen 10 bis 20° C. schwankenden Temperatur, unter Anwendung von 10 g Cholinplatinchlorid, wiederholt wurde, war es mir nicht möglich, den Nachweis von gebildetem Neurin zu führen, dagegen gelang es, noch große Mengen von unverändertem Cholin in Form seines Platindoppelsalzes zurückzugewinnen.

Versuch 4. Da nach dem Resultat von Versuch 3 anscheinend eine bestimmte Temperatur erforderlich ist, um unter obigen Versuchsbedingungen einen Teil des Cholins in Neurin überzuführen, so habe ich Versuch 1 in der Weise wiederholt, daß ich die Mischung etwa 240 Stunden lang der Wärme des Brutofens (30 bis 33° C.) unter zeitweiligem Umrühren aussetzte. Unter diesen Bedingungen exhalirte das Versuchsmaterial schließlich einen penetranten Fäulnisgeruch. Umso mehr war ich überrascht, bei der weiteren Untersuchung weder Cholin, noch Neurin in diesem Materiale zum Nachweis bringen zu können. Alkoholische Quecksilberchloridlösung rief in dem alkoholischen Auszuge der zuvor mit Bleiessig in der oben angegebenen Weise gereinigten Masse auch bei längerem Stehen keine Abscheidung hervor. Auch die Fällung, welche Platinchlorid in der wieder von Quecksilber befreiten alkoholischen Lösung verursachte, war nur eine sehr geringe.

Beim Umkrystallisieren des letzteren Niederschlages resultierte nur eine kleine Menge Ammoniumplatinchlorid; Trimethylamin konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Versuch 5. Um zu konstatieren, ob das an organische Säuren gebundene Cholin unter dem Einflusse des Fäulnisprozesses glatter in Neurin übergeht, habe ich milchsaures Cholin unter den Bedingungen des Versuches 1 in den Bereich der Untersuchung gezogen. Hierbei machte sich schon äußerlich, im Vergleich zu den Versuchen 1 bis 4, insofern eine Verschiedenheit bemerkbar, als die Mischung bereits am zweiten Tage einen starken Trimethylamingeruch entwickelte, ein Geruch, der auch nach Beendigung des Versuches (nach 14 Tagen) noch wahrzunehmen war. Bei der weiteren Untersuchung des Reaktionsproduktes stellte es sich heraus, daß noch ein Teil des angewendeten Cholins als solches vorhanden, der bei weitem größte Teil desselben dagegen vollständig zersetzt war. Neurin konnte in Gestalt seines Platindoppelsalzes nicht isoliert werden.

Versuch 6. Obschon es nicht in meiner Absicht lag, zu ermitteln, welcher von den zahlreichen Mikroorganismen, die als solche oder in Gestalt ihrer Keime in dem Heupulver enthalten sind, bezüglich bei der Fäulnis unter den eingehaltenen Bedingungen zur Entwicklung gelangen, besonders imstande ist, das Cholin in Neurin zu verwandeln, so schien es mir doch von Interesse zu sein, den gewöhnlichen Heubacillus, *Bacillus subtilis*, nach dieser Richtung hin zu beobachten. Verdünnte, mit Cholinchlorid versetzte und hierauf sterilisierte Nährgelatine wurde zu diesem Behufe mit rein gezüchtetem *Bacillus subtilis* versetzt und das Gemisch alsdann 14 Tage lang, mit Watte verschlossen, sich selbst bei einer Temperatur von etwa 20° C. überlassen. Besonders auffällige Erscheinungen, wie z. B. Entwicklung von Trimethylamingeruch, waren hierbei nicht zu beobachten. Bei näherer Untersuchung des Reaktionsproduktes konnte fast die ganze Menge des angewendeten Cholins in Form seines Platindoppelsalzes wiedergewonnen werden. Neurin konnte ich in Gestalt seines Platindoppelsalzes nicht nachweisen.

Obschon es mir bei den vorstehenden Versuchen, bei welchen nach und nach über 100 g reinsten Cholinplatinchlorids zur Anwendung gelangten, nicht gelungen ist, Neurin in Form seines Platindoppelsalzes in solcher Menge zu isolieren, daß ich Analysen mit Aussicht auf Erfolg davon hätte ausführen können, so wird es doch durch die Form, den Schmelzpunkt, die Löslichkeitsverhältnisse und vor allem durch die

physiologische Wirkung des gewonnenen Platinsalzes sehr wahrscheinlich gemacht, daß unter dem Einfluß der Fäulnis eine geringe Menge Cholin in Neurin übergeführt wird. Wenn die weiteren Versuche, die ich nach dieser Richtung hin noch ausführen werde, eine Bestätigung der bisher gemachten Beobachtungen bringen, so dürfte hierdurch für einen Teil der Ptomainwirkung, welche pflanzliche und tierische Materialien unter Umständen ausüben, eine Erklärung gegeben sein. Denn es dürfte wohl die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß das Cholin im Momente der Abscheidung aus den im Pflanzen- und Tierreiche weit verbreiteten Lecithinen unter dem Einflusse von Mikroorganismen leichter in das giftige Neurin übergeht, als dies bei dem zu vorstehenden Versuchen benutzten salzsauren Cholin der Fall war.

36. Über einige propionsaure Salze.

Von Dr. Rudolf Gaze.

Bei der Darstellung einiger propionsauren Salze für die Sammlung des hiesigen pharmaceutisch-chemischen Instituts wurden von dem Verfasser einzelne Salze in sehr schön ausgebildeten Krystallen, einige überhaupt zum ersten Male krystallisiert erhalten. Bei dieser Gelegenheit wurden dieselben sämtlich analysiert; die Resultate der ausgeführten Analysen sind im nachstehenden bei den einzelnen Salzen verzeichnet.

Propionsaures Calcium.

Dieses Salz ist schon früher von Wrightson,¹ Strecker² und Linnemann³ dargestellt und demselben auf Grund der ausgeführten Analysen die Formel $[\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{COO}]_2\text{Ca} + \text{H}_2\text{O}$ zuerteilt worden. Es gelang mir jedoch beim Verdunstenlassen einer Lösung des Salzes, die ich durch Absättigung von kohlensaurem Kalk mit verdünnter Propionsäure erhalten hatte, im Exsiccator über Schwefelsäure zwei verschiedene Krystallformen des Calciumpropionats zu erhalten. Unter anscheinend gleichen Bedingungen krystallisierte dasselbe zuerst in sehr schönen, ca. 7 cm langen, harten, durchsichtigen Nadeln, die nach längerer

¹ Annalen d. Chem. 90, 45.

² Annalen d. Chem. 92, 80.

³ Annalen d. Chem. 160, 220.