

Jodmethylat: Beim Vermischen des Phenyl-pyrimidazols mit überschüssigem  $\text{JCH}_3$  und kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade erstarrt die Masse beim Abkühlen krystallinisch. Nach Lösen in Alkohol und Ausfällen mit Äther zeigt es den Schmp.  $214^\circ$ .

5.675 mg Sbst.: 10.366 mg  $\text{CO}_2$ , 2.052 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . 6.689 mg Sbst.: 4.616 ccu N (:477 mm,  $13^\circ$ ).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{J}$ . Ber. C 50.01, H 3.90, N 8.34. Gef. C 49.83, H 4.05, N 8.29.

Golddoppelsalz: 0.05 g Base haben wir in 2 ccu Alkohol gelöst und diese Lösung tropfenweise mit schwach salzsaurem Goldchlorid versetzt. Die ausgefallenen, ocker-gelben Nadelchen wurden mit Alkohol nachgewaschen.

3.595 mg Sbst.: 1.329 mg Au. —  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{AuCl}_4$ . Ber. Au 36.91. Gef. Au 36.97.

Platindoppelsalz: Etwa 0.05 g der Base wurden in Alkohol gelöst. Nach Zusatz einer salzsauren Lösung von Platinchlorid-chlorwasserstoffsäure fielen hellgelbe, nadel-förmige Krystalle aus. Abgesaugt, mit Alkohol nachgewaschen und über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet, zeigten sie den Zers.-Pkt.  $202^\circ$ .

2.285 mg Sbst.: 0.565 mg Pt.  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{PtCl}_6$ . Ber. Pt 24.45. Gef. Pt 24.73.

2. 2-Phenyl-pyrimidazol (aus  $\omega$ -Brom-acetophenon): 5 g Brom-acetophenon und 2.36 g  $\alpha$ -Amino-pyridin werden vermischt. Dabei tritt von selbst Erwärmung auf. Zur vollständigen Umsetzung wird noch  $1\frac{1}{2}$  Stdn. erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird in  $\text{HCl}$  gelöst, filtriert, alkalisiert und ausgeäthert. Schmp. (aus Alkohol)  $135.5$ ; der Misch-Schmelzpunkt ergab keine Depression.

3.374 mg Sbst.: 9.895 mg  $\text{CO}_2$ , 1.64 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2$ . Ber. C 80.38, H 5.19. Gef. C 80.01, H 5.44.

Jodmethylat: Es wurde in analoger Weise wie das oben beschriebene hergestellt. Sein Schmelzpunkt, sowie der Misch-Schmelzpunkt mit dem aus dem Dypnon-Produkt erhaltenen stimmten völlig überein.

3) Molekulargewichts-Bestimmung der 2-Phenyl-pyrimidazole nach Rast. a) Aus Dypnon-Kondensat-Prod.: 0.214 mg Sbst. in 2.023 mg Campher:  $\Delta$   $21^\circ$ . — b) Aus  $\omega$ -Br-Acetophenon: 0.533 mg Sbst. in 4.210 mg Campher:  $\Delta$   $26^\circ$ .

Ber. Mol.-Gew. 194. Gef. Mol.-Gew. 201.5, 195.

## 217. K. Poller und W. Linneweh: Über das Vorkommen von Trimethylamin-oxyd in *Clupea harengus*.

[Aus d. Physiolog.-chem. Institut d. Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 26. April 1926.)

Das Trimethylamin-oxyd ist zuerst im Jahre 1894 von Dunstan und Goulding<sup>1)</sup> dargestellt worden und kann sowohl durch Einwirkung von Jodmethyl auf Hydroxylamin wie durch Oxydation von Trimethylamin mit Wasserstoffperoxyd gewonnen werden. Der Befund wurde von Hantzsch und Hilland<sup>2)</sup> bestätigt. Die letztgenannten Autoren haben auch Angaben über die Reduktionsfähigkeit des Trimethylamin-oxys gegenüber Fehling-scher Lösung und Zersetzbarkeit des Körpers in Alkalien gemacht, welche Dunstan und Goulding bestritten haben und auch wir nicht bestätigen können.

<sup>1)</sup> Soc. (Proc.) 1894, 138; (Transact.) 69, 839 [1896], 75, 792, 1004 [1899].

<sup>2)</sup> B. 31, 2058 [1898].

Besonderes Interesse gewann der Körper, als er im Jahre 1909 von Suwa<sup>3)</sup> im Laboratorium von F. Kutscher (Marburg a. L.) in der Muskulatur der Selachier (*Acanthias vulgaris*, Dornhai) und damit zum ersten Mal in der belebten Natur aufgefunden wurde. Der Befund war einwandfrei gesichert durch Gewinnung des analysenreinen Chlorides, Chloraurates, Chloroplatinates, Pikrates, einer Quecksilberchlorid- und Cadmiumchlorid-Verbindung, sowie durch Abspaltung von Trimethylamin bei Reduktion mit Zinkstaub in alkalischer Lösung. Später konnte dann Henze<sup>4)</sup> denselben Körper aus den Muskeln der Cephalopoden isolieren. Die Verbreitung der Substanz in der Tierwelt scheint indessen keine allzu weitgehende zu sein, denn bei den umfangreichen Untersuchungen von F. Kutscher und D. Ackermann<sup>5)</sup>, sowie ihrer Mitarbeiter über tierische Extraktstoffe, welche sich auf Hauptvertreter fast aller Tierstämme erstrecken, wurde das Trimethylamin-oxyd bisher stets vermißt, während zum Beispiel das Glykokoll-betain fast immer gefunden wurde. Um so auffallender war es uns, als wir gelegentlich einer aus anderer Absicht unternommenen Untersuchung der frischen Muskulatur des Heringes auf erhebliche Mengen von Trimethylamin-oxyd stießen.

Die Isolierung gelang folgendermaßen: 3,5 kg Muskelsubstanz von frischen Heringen wurden zerhackt, mit kochendem Wasser mehrmals extrahiert und die Flüssigkeit nach Abtrennung durch ein Tuch und Ansäuern mit Phosphorsäure nach der Tannin-Methode von Kutscher und Steudel<sup>6)</sup> gereinigt. Die Basen wurden mit Phosphorwolframsäure bei Gegenwart von 5% Schwefelsäure gefällt, die Phosphorwolframsäure-Fällung am andern Tage abgesaugt, mit 5-proz. Schwefelsäure gewaschen und durch überschüssigen Baryt von der Phosphorwolframsäure befreit. Nach Beseitigung des überschüssigen Bariums durch Kohlensäure wurde die Lösung der Carbonate zum Sirup eingeengt und mit alkohol. Pikrinsäure gefällt. Der reichliche Niederschlag enthält außer den Pikrinsäure-Verbindungen des Kaliums und des Kreatinins diejenige des Trimethylamin-oxyds. Fraktionierte Krystallisation ließ zuerst den Hauptteil des Kaliumpikrates abscheiden. Das Filtrat desselben befreiten wir bei schwefelsaurer Reaktion durch Ausschütteln mit Benzol von der Pikrinsäure und gewannen aus der so erhaltenen Lösung der Sulfate durch Bariumhydroxyd und Kohlensäure eine Lösung der freien Basen. Beim Einengen derselben krystallisierte zuerst Kreatin aus, welches sich durch die Baryt-Behandlung aus dem Kreatinin gebildet hatte. Hier-von saugten wir ab, säuerten das Filtrat mit Salzsäure an und fällten einen Teil desselben mit 30-proz. Goldchlorid-chlorwasserstoffsäure. Der reichliche käsige Niederschlag gab nach dem Umkrystallisieren aus Salzsäure einen feinpulverigen Niederschlag von mikroskopischen Oktaedern, der nach weiterem Umkrystallisieren seinen Goldwert nicht mehr änderte. Es war bereits reines Trimethylamin-oxyd-Chloraurat, das übrigens etwas hygroskopisch ist, so daß wenigstens für die Mikroanalyse die Substanz nach dem Trocknen verschlossen gewogen werden mußte.

12.663, 12.507, 14.413 mg Sbst.: 6.005m 5.921, 6.829 mg Au. — 0.1482 g Sbst.: 0.0480 g CO<sub>2</sub>, 0.0306 g H<sub>2</sub>O. — 8.015, 9.275 mg Sbst.: 0.265, 0.304 ccm N (18.5°, 736 mm).  
C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO, HAuCl<sub>4</sub>. Ber. Au 47.5. C 8.7, H 2.4, N 3.4.

Gef. „ 47.4, 47.3, 47.4, „ 8.8, „ 2.3, „ 3.7, 3.7.

<sup>3)</sup> Pflügers Arch. **128**, 421 [1909], **129**, 231 [1909].

<sup>4)</sup> H. **91**, 230 [1914]. <sup>5)</sup> Ztschr. f. Biol. **48**, 181 [1925].

<sup>6)</sup> Ztschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. **10**, 528.

Die Substanz schmolz bei 255—257°, während Suwa 250° angibt.

Der Rest der obigen Chloridlösung wurde durch Fällung mit Natriumpikrat in das in langen Nadeln krystallisierende Pikrat übergeführt, welches den für Trimethylamin-oxyd-Pikrat erwarteten Schmp. 196—198° hatte.

4.998, 4.740 mg Sbst.: 0.818, 0.755 ccm N (18°, 745 mm).

$C_3H_9NO$ ,  $C_6H_2(NO_2)_3 \cdot OH$ . Ber. N 18.4. Gef. N 18.8, 18.3.

Aus dem Pikrat ließen sich ohne Schwierigkeit das Chlorid und Chloroplatinat gewinnen. Das Chlorid war, wie zu erwarten, in Äthylalkohol schwer, in Methylalkohol etwas leichter löslich. Über den Schmelzpunkt des Trimethylamin-oxyd-Chlorides finden sich in der Literatur widersprechende Angaben: Dunstan und Goulding 205—210°, Hantzsch und Hilland 218°, Suwa 205—210°, Henze 217—220°. Wir fanden je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens verschiedene Werte eines Zersetzungspunktes zwischen 204° und 226°. Stets wurde eine bei etwa 185° beginnende Bräunung festgestellt. Das gleiche Verhalten zeigten zwei synthetische Präparate, einerseits aus Hydroxylamin durch Methylierung mit Dimethylsulfat, andererseits durch Oxydation von Trimethylamin mit Wasserstoffperoxyd gewonnen. Auch das Verhalten einer Mischprobe von synthetischem Chlorid mit dem aus der Tierwelt war dasselbe. Niemals lag der Zersetzungspunkt tiefer als der der Komponenten.

10.104 mg Sbst.: 1.124 ccm N (16°, 733 mm). —  $C_3H_9NO$ , HCl. Ber. N 12.6. Gef. N 12.6.

Für das Chloroplatinat fanden wir denselben Zersetzungspunkt von 245—247° wie Henze.

15.798 mg Sbst.: 0.684 ccm N (17°, 736 mm).

$(C_3H_9NO)_2, H_2PtCl_6$ . Ber. N 5.0. Gef. N 4.9.

Zur weiteren Identifizierung wurde ein Teil des Chlorides mit starker Natronlauge und Zinkstaub gekocht und das Destillat in Salzsäure aufgefangen. Aus diesem ließ sich ohne Schwierigkeit das Goldsalz des Trimethylamins gewinnen.

5.688 mg Sbst.: 2.807 mg Au. —  $C_3H_9N$ , HAuCl<sub>4</sub>. Ber. Au 49.4. Gef. Au 49.4.

Gleich nach der ersten Auffindung des Trimethylamin-oxyds im Tierkörper wurden in Kutschers Laboratorium auch eine Reihe interessanter Versuche über das biologische Verhalten der Substanz angestellt. Diese wirkt bei intravenöser Einspritzung vorübergehend blutdruck-steigernd, findet sich nach Verfütterung (Kaninchen) im Harn teils unverändert, teils als Trimethylamin und Dimethylamin wieder, während nach subcutaner Einspritzung unverändertes Trimethylamin-oxyd vermißt wurde. Fäulnis-Bakterien wirken interessanterweise ebenso reduzierend wie Zinkstaub in alkalischer Lösung, indem auch hier Trimethylamin frei wird.

Der letzte Befund erklärt uns, warum man in der Heringslake<sup>7)</sup> so große Mengen Trimethylamin findet, während der frische Hering zum mindesten sehr arm daran ist. Durch bakterielle oder autolytische Fermente erfolgt erst die Reduktion des Trimethylamin-oxyds zu Trimethylamin, das schon seit langem als ein Bestandteil der Heringslake bekannt ist.

Daß übrigens die Base in ihrem Vorkommen nicht auf den Muskel beschränkt ist, zeigte uns eine Untersuchung des frischen Heringsrogens,

<sup>7)</sup> Bocklisch und Brieger, Ptomaine III, 46; Berlin 1886, Verlag Hirschwald.

aus dem wir das Trimethylamin-oxyd als Goldsalz isolieren konnten (ber. Au 47.4, gef. 47.0).

Über die Mengenverhältnisse des Vorkommens sollen später Angaben gemacht werden. Jedenfalls findet sich die Base reichlich, da wir nach Darstellung verschiedener Salze noch mehr als ein Gramm reinen Trimethylamin-oxyd-Chlorides aus 3.5 kg Heringsmuskel behielten.

Über die physiologische Rolle lassen sich einstweilen nur Vermutungen äußern. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Endprodukt des tierischen N-Stoffwechsels, das wie andere entsprechende Körper im Kaltblüter- und Pflanzen-Organismus zum Träger von  $\text{CH}_3$ -Gruppen gemacht wurde. Auch wäre zu ermitteln, ob die Jahreszeit einen gewissen Einfluß hat, da die hier untersuchten Tiere sich in der Laichperiode befanden.

Über diese und andere hierhergehörende physiologische Fragen wird demnächst an anderer Stelle berichtet werden.

---

Berichtigung:

B. 59, S. 952, Anm. 14, lies: „W. Fuchs und H. Metzger, B. 55, 738 [1922]“ statt „W. Fuchs und H. Wenzel, B. 55, 738 [1922]“.

---