

# CHOLIN – NEURIN – BETAIN: EIN KAPITEL NATURSTOFF-CHEMIE AUS DER GRÜNDUNGSZEIT DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT\*

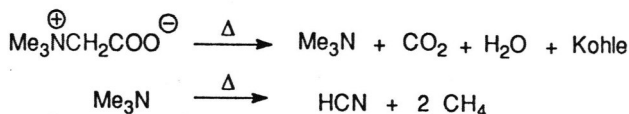
Herbert Teichmann, Zentrum für Selektive Organische Synthese  
Rudower Chaussee 5, 12489 Berlin

Im Ergebnis von Studien an den bis dahin wenig erschlossenen Nichtzucker-Inhaltsstoffen der Rübe erschien aus der Pommerschen Provinzial-Zuckersiederei in Stettin 1866 eine Mitteilung "Über ein im Rübensafte vorkommendes leichtlösliches Alkaloid"<sup>1</sup>. "Meine bald darauf erfolgende Uebersiedelung von Stettin nach Berlin, die Einrichtung eines Laboratoriums hieselbst ... gestatteten mir längere Zeit hindurch nicht die begonnenen Arbeiten fortzusetzen" schreibt ihr Autor, Carl Scheibler<sup>2</sup>, in der nächsten Publikation, die daher erst 1869 erscheint, an gleicher Stelle und, gleichlautend, auch in den mittlerweile gegründeten "Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft".<sup>3</sup> Die unspezifische Anwendung des Terminus "Alkaloid" auf basische Pflanzeninhaltsstoffe allgemein finden wir hier nicht mehr; im Titel heißt es jetzt "Über das Betain, eine im Safte der Zuckerrübe (*Beta vulgaris*) vorkommende Pflanzenbase".

Bei dem neu gegründeten Laboratorium an seinem Berliner Wohnsitz, Alexandrinenstraße 24, handelt es sich um die Keimzelle des Zentrallaboratoriums der Zuckerindustrie, eine der ersten zentralen Forschungseinrichtungen der Lebensmittelindustrie überhaupt; das bis 1978 selbständige "Zuckerinstitut" ist heute in die TU integriert. Der Institutsgründer war zur gleichen Zeit auch Mitbegründer und einer der geistigen Väter der DCHG, in der er ungemein rege Aktivitäten entfaltete, als Mitglied des Vorstandes und verschiedenartigster Kommissionen (etwa für die Schaffung des Hofmann-Hauses, der Liebig-Denkmalen in München und Gießen und der Bronzestatuen Marggrafs und Achards an der Fassade des alten Berliner Akademie-Labors), zeitweiliger Vizepräsident und ihr erster Bibliothekar; in letzterer Eigenschaft war er übrigens auch Initiator eines Gesellschaftsalbums mit den Porträtfotos aller Mitglieder<sup>4</sup>, das offenbar verschollen ist. Sein Freund Johannes Trojan hat ihm "Zu Scheiblers 70. Geburtstag" ein liebevoll-poetisches Denkmal gesetzt.<sup>5,6</sup>

Bereits in der ersten Arbeit 1866 vermerkt Scheibler "ammoniakalische, nach Blausäure riechende Dämpfe" bei der pyrolytischen Zersetzung des hygroskopischen Feststoffs, den er ebenso aus der Melasse (mittels der von ihm entwickelten Methode der Fällung als Wolframatophosphat<sup>7</sup>) isoliert. In den Jahren vor dem 1. Weltkrieg wurde die Abprodukt-Verwertung von Melasse-Dickschlempe zur Cyanid-Gewinnung mittels Pyrolyse technisch in großem Maßstab betrieben; die Deutsche Gesellschaft für Schädlingsbekämpfung ("Degesch") patentierte 1922 ihr derart hergestelltes, an Diatomit adsorbiertes Präparat unter der Bezeichnung "Cyclon B". Die Pyrolyse des Betains verläuft dabei in 2 Stufen: zunächst unter Zersetzung des Betains hauptsächlich in CO<sub>2</sub>, Wasser, Kohle und Trimethylamin und dann, bei höheren Temperaturen, unter Zerlegung des letzteren

in Methan und Cyanwasserstoff.<sup>8</sup> Daß eben dies Produkt, unter diesem Namen, hergestellt durch Pyrolyse von Melasseschlempe-Konzentrat, in ganz anderem Zusammenhang einen makabren Bekanntheitsgrad erlangen sollte, zählt zu den schwärzesten Kapiteln unserer jüngeren Vergangenheit; eine Blechbüchse mit Originaletikett, Gabe vom Direktor des Museums in Auschwitz, steht als Exponat im Berliner Zuckermuseum.



Trimethylamin als Zersetzungsprodukt hatte Scheibler schon 1869 beim Kochen mit KOH gefunden. "Daß diese flüchtige Base wirklich Trimethylamin und nicht ein Isomeres desselben ist, hat Hr. Prof. A. W. Hofmann die Güte gehabt, unzweifelhaft festzustellen", schreibt er.<sup>9</sup> Damit lag ein wichtiges Strukturindiz vor zur Interpretation der Summenformel  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$ . Im darauffolgenden Jahr publizierte er, zusammen mit dem Befund von O. Schultzen der gänzlichen toxikologischen Unbedenklichkeit des Betains sowie mit kristallographischen Messungen P. Groths am Hydrochlorid, die genauen Analysenwerte der freien Base, des Hydrochlorids und des daraus bereiteten Tetrachloraurats.<sup>10</sup> Berechnete wie gefundene Werte stehen in bemerkenswert guter Übereinstimmung mit den aus heute verbindlichen Atommassen ermittelten Prozentzahlen.

Betain $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$	C	H	N	O	Cl	Au
ber. (heute)	51.26	9.46	11.96	27.31		
ber. (Sch.)	51.28	9.40	11.97			
gef. (Sch.)	51.14	9.39	11.74			
	51.01	9.45	11.72			
	51.56	9.90	11.54			
$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2, \text{HCl}$						
ber. (heute)	39.10	7.87	9.12	20.83	23.08	
ber. (Sch.)	39.09	7.82	9.12		23.13	
gef. (Sch.)	39.14	8.31	9.20		23.19	
	39.20	8.35	8.88		23.21	
	39.59	8.61			23.02	
$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2, \text{HCl}, \text{AuCl}_3$						
ber. (heute)	13.14	2.65	3.07		31.04	43.11
ber. (Sch.)	13.15	2.63	3.07		31.14	42.98
gef. (Sch.)	13.20	2.69			31.00	43.03
	13.11	2.92			31.91	42.82
	13.00	2.82				43.27

Scheibler hat somit unzweifelhaft das Betain in der Zuckerrübe entdeckt<sup>11</sup> und vollständig charakterisiert (und diese Substanz auch später weiterhin untersucht<sup>12</sup>). Der Entdecker des Betains als einer neuen Substanz ist Scheibler allerdings nicht. Bereits 1863 nämlich hatte August Husemann<sup>13</sup> (1833–1877) in Göttingen im Gemeinen Teufelszwirn

Lycium barbarum einen (ebenfalls als "Alkaloid" deklarierten) "Lycin" genannten neuen Stoff gefunden, der sich von allen bekannten Alkaloiden durch seine auffallende Wasserlöslichkeit unterschied.<sup>14</sup> Husemann fällte seine neue Verbindung aus Blattextrakten anfangs mit dem 1857 von F. L. Sonnenschein<sup>15</sup> (1817-1879) in Berlin als Reagens für Stickstoff-Basen eingeführten Molybdatophosphat<sup>16</sup>, ersetzte dann aber bald Sonnenscheins Reagens durch die seit 1860 von Scheibler für den gleichen Zweck verwendete und, wie Husemann argumentiert, fünfmal billigere analoge Heteropolysäure des Wolframs. Ein Jahr später, 1864 also und damit 5 Jahre vor Scheibler, ermittelte er die Formel anhand der Analysen des Hydrochlorids, Sulfats, Chloroplatinats, -aurats und -mercurats exakt zu  $C^5H^{11}NO^2$ ; auch hier konstatieren wir selbst nach heutigen Maßstäben erstaunlich präzise Werte.<sup>17</sup>

*Lycin-Hydrochlorid*  $C^5H^{11}NO^2, HCl$

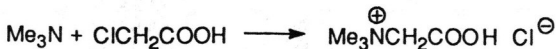
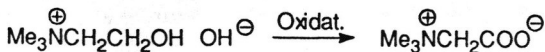
	C	H	N	O	Cl
ber. (heute)	39.10	7.87	9.12	20.83	23.08
ber. (H.)	39.08	7.82	9.12	20.86	23.12
gef. (H.)	38.95	7.99	9.24		23.12
	38.77	8.07			23.14
	38.66	8.25			

*Chloro-aurat, -platinat, -mercurat*

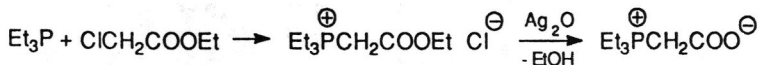
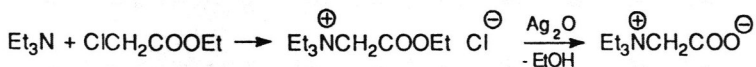
	Au	Pt	Hg
ber. (heute)	43.11	30.29	34.66
ber. (H.)	43.35	30.53	34.60
gef. (H.)	43.19	30.27	34.01
	43.00		

Die Identität mit Scheiblers Betain freilich stellte Husemann erst 1875 sicher,<sup>18</sup> zwei Jahre vor seinem frühen Tode. Scheiblers Namensgebung setzte sich durch und erfuhr sogar noch eine begriffliche Erweiterung als Sammelbezeichnung für zwitterionische Neutralverbindungen selbst gänzlich anderer Natur. Dazu muß allerdings angemerkt werden, daß vom Aufstellen der ersten Konstitutionsformel durch Brühl<sup>19</sup> (bei Landolt in Aachen) 1875 bis noch in die 30er Jahre unseres Jahrhunderts anstelle der zwitterionischen eine Ringformel mit fünfbindigem Stickstoff geschrieben und als ausdrückliches Charakteristikum der Betain-Struktur verstanden wurde. Viel früher dagegen fand man zahlreiche andere pflanzliche und gelegentlich auch tierische Vorkommen des Betains.

Scheibler hatte seine Strukturklärung des Betains am 14. Juni 1869 vor der jungen Chemischen Gesellschaft vorgetragen. Bereits zu Jahresbeginn aber, in der denkwürdigen Sitzung vom 11. Januar (in der nämlich anschließend Graebe und Liebermann ihr synthetisches Alizarin zusammen mit Probefärbungen auf Kattun vorstellten<sup>20</sup>) war ihm Oscar Liebreich (1839-1908) zuvor gekommen mit einem Beitrag "*Über die Oxydation des Neurins*", die danach zu einer Base gleicher Zusammensetzung führte (das "Neurin" Liebreichscher Terminologie ist *Cholin*, s.u.). Zugleich präsentierte Liebreich die Synthese eines mit seinem "Oxyneurin" identischen Produktes durch Alkylierung von Trimethylamin mit Chloressigsäure.<sup>21</sup>



Die analoge Alkylierung des Triethylamins und ebenso des Triethylphosphins mit Chlor-essigester hatte A. W. Hofmann schon am 23.1.1862 vor der Royal Society in London bekanntgegeben, ebenso wie die Verseifung der Esterfunktionen zum "triethylated glycocoll" bzw. "phosphoretted glycocoll with three equivalents of ethyl in the place of three of hydrogen".<sup>22</sup>

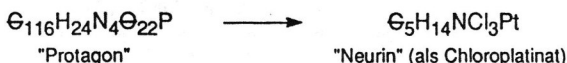


Einen weiteren synthetischen Weg zum Betain zeigte Peter Grieß (1829-1888) wenige Jahre später auf durch Methylierung von Glykokoll mit Methyljodid,<sup>23</sup> nachdem er zuvor bereits analog ein aromatisch substituiertes "Trimethylbenzobetain" aus Anthranilsäure dargestellt hatte.<sup>24</sup>

Hofmann, der als erste Autorität in der Amin-Chemie Scheibler 1869 die Bildung von Trimethylamin als Thermolyseprodukt seines Betains attestiert hatte, ließ in der Folge auch noch das unmittelbare Phosphor-Analogon des trimethylierten Glykokolls durch einen in seinem Berliner Laboratorium weilenden amerikanischen Gast darstellen.<sup>25</sup>

Nach einigen anfangs wohl unvermeidlichen Irritationen einigten sich Scheibler und Liebreich rasch: ersterer wiederholte die Synthese von Liebreichs "Oxyneurin" aus Trimethylamin und Chloressigsäure,<sup>26</sup> Liebreich die Betain-Darstellung aus Melasse; in der Sitzung vom 28. Februar 1870 trugen beide nacheinander die Resultate vor und bekräftigten nunmehr die Identität ihrer Substanzen.<sup>27,28</sup>

Weit mehr Irritationen hatte es um das "Neurin" oder "Bilinearin" gegeben. Liebreich stand zu dieser Zeit der Chemischen Abteilung von Virchows Pathologisches Institut an der Berliner Charité vor, in der Nachfolge von Hoppe-Seyler und Wilhelm Kühne; zwei Jahre später, nach dem Tode Carl Gustav Mitscherlichs (eines Bruders von Eilhard Mitscherlich), wurde er Direktor des Pharmakologischen Instituts der Berliner Universität.<sup>29,30</sup> Noch vor seiner Promotion 1865 in Berlin hatte er als Assistent bei Hoppe-Seyler im Tübinger Schloßlaboratorium aus Gehirnschubstanz eine Phospholipid-Fraktion isoliert, die er "Protagon" nannte und die beim Kochen mit Barytwasser neben Fettsäuren und Glycerinphosphorsäure eine neue, als "Neurin" bezeichnete Base lieferte.<sup>31</sup>



Bald darauf fand man auch einen Zucker an das "Protagon" gebunden<sup>32</sup>, aber nur wenig später wurde nachgewiesen, daß das "Protagon" als ein Gemenge anzusehen ist aus Lecithin (kohlehydrat-frei und mit einem N:P-Verhältnis 1:1) und einer glykosidischen Komponente.<sup>33</sup> Der Reiz der Protagon-Mode indes verblaßte nicht so rasch und Scheibler glaubte auch ein pflanzliches Protagon annehmen zu sollen:

"...So wie es im Nervensystem der Thiere einen eigenthümlichen und äusserst complicirten Körper giebt, das Protagon, welches beim Eingriff gewisser chemischer Reagentien leicht in eine Base, Phosphorsäure, organische Säuren und Zucker zerfällt, so ist es in höchstem Grade wahrscheinlich, dass auch in der Rübe ein eigenartig complicirter, leicht zerfallender Körper vorkommt, dessen eines Zersetzungsproduct die von mir aufgefunden Base ist ...".<sup>34</sup>

Liest man Liebreichs Summenformel für das Chloroplatinat seines "Neurins", könnte man glauben, die Hydroxyethyl-Verbindung sei gemeint und das Fehlen des Sauerstoffs ein Druckfehler; die Vollanalyse für C, H, N, Chlor und Platin ergibt aber in der Summe 98.6%, es muß sich also um die Vinyl-Verbindung handeln, die allerdings nur  $C_5H_{12}$  zu schreiben wäre. Da Hydroxyethyl- und Vinyl-Verbindung sich nur um 1  $H_2O$  unterscheiden:



würde bei Gegenwart von einem Mol Kristallwasser in Salzen der Letzteren also das Vorliegen der Hydroxyethyl-Base vorgetauscht. Dieser Fall tritt anscheinend beim Chloroplatinat gelegentlich auf, in Liebreichs Analysenprobe hier aber offenkundig nicht:

Für  $C_5H_{14}NCl_3Pt$

	C	H	N	Cl	Pt	
ber. (L.)	20.44	4.77	4.78	36.29	33.71	
gef. (L.)	19.7	5.2	4.4	35.4	33.9	( $\Sigma$ 98.6%)
ber. (heute)	15.41	3.62	3.60	27.30	50.07	(M 389.6)

für  $(C_5H_{14}N)_2PtCl_6$

ber. (heute)	20.56	4.83	4.80	36.42	33.40	(M 584.1)
--------------	-------	------	------	-------	-------	-----------

für  $(C_5H_{12}N)_2PtCl_6$

ber. (heute)	20.70	4.17	4.83	36.67	33.63	(M 580.1)
--------------	-------	------	------	-------	-------	-----------

für  $(C_5H_{14}NO)_2PtCl_6$

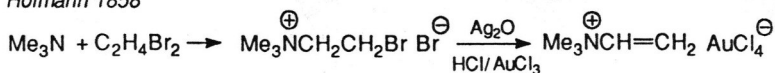
ber. (heute)	19.58	4.60	4.57	34.32	31.81	(M 616.1)
--------------	-------	------	------	-------	-------	-----------

Berechnet man übrigens die Procente für Liebreichs Formel anhand einer heutigen Atommassen-Tabelle, kommen völlig andere Werte und eine viel niedrigere Molmasse heraus. Grund ist, daß Liebreich noch das alte Atomgewicht des Platins mit nur dem halben Wert zugrunde legt, während er für Kohlenstoff und Sauerstoff — wie der Querstrich anzeigt — die neuen, "großen" Atomgewichte benutzt. Auch Baeyer (s.u.) schreibt zwei Jahre später noch die Hexachloroplatinate als Salze des einwertigen  $PtCl_3$ -Anions.

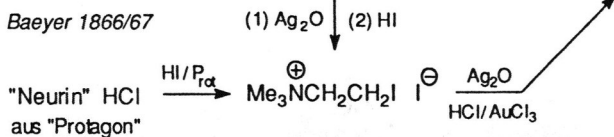
Das ist insofern bemerkenswert, als Hofmann schon 1866 in der Atomgewichtstabelle seiner "Einleitung in die moderne Chemie" einen Wert von 197,4 angibt<sup>35</sup> (heute 195,08). — Der Vergleich von Liebreichs Vollanalyse mit den korrekten Werten für die Hexachloroplatinate von  $\beta$ -Hydroxyethyl- und Vinyl-Verbindung beweist übrigens das Vorliegen der letzteren auch am signifikanten Unterschied in den Pt-Werten, während die anderen Werte kaum eine verlässliche Unterscheidung erlauben.

Als Liebreich bei Ausbruch des preußisch-österreichischen Krieges als Militärarzt ins Feld mußte, übergab er Baeyer, wie dieser sich in seinen "Erinnerungen" ausdrückt,<sup>36</sup> "eine beträchtliche Quantität menschlicher Gehirne" zur Fortführung dieser Arbeiten. Baeyer fand nun in einer Serie von Analysenproben der Chloroplatinate variierende, zwischen denen der Vinyl- und Hydroxyethyl-Verbindung liegende Werte, möglicherweise bedingt durch den diskutierten gelegentlichen Kristallwasser-Gehalt. Erst als er zum Chloraurat überging, erhielt er konstante Werte; diese entsprachen der Hydroxyethyl-Verbindung, die er somit als die wahre Struktur des Liebreichschen Neurins ansehen mußte.<sup>37</sup> Die Vinyl-Verbindung war zudem bereits 1858 von Hofmann aus Trimethylamin und Ethylenbromid nach anschließender Dehydrobromierung mit Silberoxid dargestellt worden,<sup>38</sup> und Baeyer konnte nun zeigen, daß die nach Hofmann synthetisierte  $\beta$ -Bromethyl-Verbindung sich mit Iodwasserstoff in das gleiche Iod-Derivat überführen läßt wie das aus dem Protagon gewonnene Neurin.

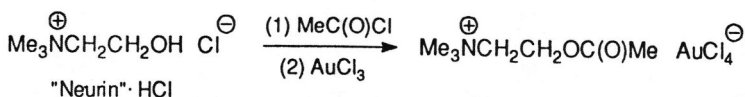
Hofmann 1858



Baeyer 1866/67

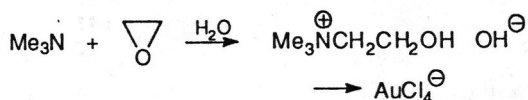
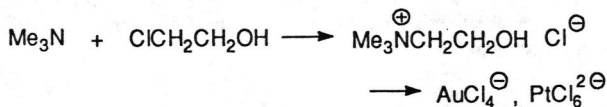


Seine Schlußfolgerung: "Neurin ist Trimethyloxäthylammoniumoxyhydrat" untermauerte Baeyer zudem mit dem klassischen Nachweis der Alkohol-Funktion durch Acylierung mit Acetylchlorid; so wurde er noch ganz nebenbei und unspektakulär auf synthetischem Wege auch zum Entdecker des Acetylcholins, bevor man von dessen physiologischer Bedeutung etwas ahnte.<sup>39</sup>

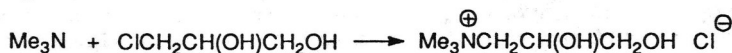


Die beiden Publikationen Baeyers riefen unverzüglich Adolph Wurtz auf den Plan, der ja die Verbindungsklasse der Aminoalkohole entdeckt und erschlossen hatte (und zwar speziell am Beispiel der  $\beta$ -Hydroxyethyl-Verbindungen).<sup>40</sup> Nichts konnte näher liegen, als seine bei NH-Verbindungen so erfolgreichen Methoden der N-Alkylierung mit Ethylen-

chlorhydrin oder mit Ethylenoxid nunmehr auch auf tertiäre Amine anzuwenden. Aus Trimethylamin erhielt er so ein mit Baeyers "Neurin" identisches Produkt, wiederum als Chloraurat und -platinat charakterisiert<sup>41,42</sup> (kurz darauf beschrieb er auch die analoge Reaktion des Triethylamin<sup>43</sup>).



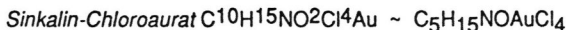
Dies wiederum veranlaßte Victor Meyer, zu jener Zeit bei Baeyer am Berliner Gewerbeinstitut, das Wurtzsche Syntheseprinzip auf Chlorhydrine höherwertiger Alkohole auszuweiten. Er beließ es aber bei einer Kurzmitteilung "Über Trimethylglycerammonium"<sup>44</sup>, als er erfuhr, daß Liebreich Gleiches vorhatte; dieser (möglicherweise inspiriert durch Wurtz' Oxidation des Propylenglykols zur Milchsäure) hatte auch versucht, das so erhaltene Hydroxymethyl-Homologe seines "Neurins" durch analoge Permanganat-Oxidation in ein entsprechendes Homologes des Betains zu überführen, was allerdings mißlang.<sup>45</sup>



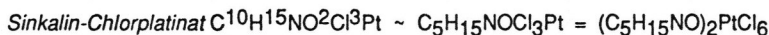
Die Bezeichnung "Neurin" hatte Baeyer von Liebreich und Wurtz von Baeyer für die Hydroxyethyl-Verbindung übernommen. Baeyer schreibt aber schon 1866 im Zusammenhang mit seiner Strukturauflklärung: "Das Cholin aus der Galle und das Sinkalin aus dem weißen Senf sind wahrscheinlich mit dem Neurin identisch, und es spielt demnach diese Substanz, wie es scheint, eine wichtige und mannigfache Rolle in dem organischen Reiche".

In der Literatur wird gewöhnlich angegeben, das Cholin sei von Adolph Strecker (1822–71) 1849 in der Galle entdeckt worden. Das ist insoweit richtig, als Strecker in seinen "Beobachtungen über die Galle verschiedener Thiere" 1849 von einer aus Schweinegalle u. a. isolierten starken "Basis" berichtet, die Kohlensäure bindet; er schreibt aber auch: "...sie enthält Schwefel in ihren Bestandtheilen, der durch Bleioxyd nicht angezeigt wird"<sup>46</sup>. Erst 1862 aber, nunmehr in Tübingen, isoliert er so viel Substanz, daß er sie als Chloroplatinat analysieren kann; er stellt jetzt fest, daß sie schwefelfrei ist, und gibt ihr — 1862 also — den Namen "Cholin". Aufschlußreich ist dabei seine klarsichtige Struktur-Diskussion, in der er unter Verweis auf die von Wurtz kurz zuvor entdeckten Aminoalkohole konstatiert: "... es bleibt unbestimmt, ob man sie als Amylenoxyd-Ammoniak oder als Äthylenoxyd-Trimethylamin oder in noch anderer Weise auf-

zufassen habe".<sup>47</sup> Aber schon 10 Jahre vorher, 1852, hatte Lambert v. Babo<sup>48</sup> (1818–72) in Freiburg aus Senfsamen eine auffallend starke Base gewonnen; "nennen wir dieselbe einstweilen Sinkalin" schlägt er vor, weil sie nämlich aus *Sinapis* stammt und dem Kalihydrat "an Kaustizität kaum nachsteht". Aus dem Chloroplatinat und Chloraurat leitet er — hier noch mit den "kleinen" Atomgewichten für Kohlenstoff und Sauerstoff — die beinahe richtige Formel ab (mit einem Wasserstoff zu viel; Streckers Formel hatte eines zu wenig).<sup>49</sup>



	C	H	Au
ber. (heute)	13.53	3.41	44.37
ber. (v. B.)	13.50	3.38	43.34
gef. (v. B.)	13.63	3.19	44.54
ber. für $C_5H_{14}NOAuCl_4$	13.56	3.19	44.47



	C	H	Pt
ber. (heute)	19.43	4.89	31.56
ber. (v. B.)	19.34	4.83	31.81
gef. (v. B.)	19.53	5.10	31.86
	19.73	5.16	
ber. für $(C_5H_{14}NO)_2PtCl_6$	19.49	4.58	31.66

Die Priorität der Namensgebung gebührte also v. Babo. Seine Beschreibung des Sinkalins lag fast ein Jahrzehnt vor der Entdeckung der Aminoalkohole durch Wurtz, so daß v. Babo nur auf Hofmanns Amine als vergleichbare Substanzen zurückgreifen konnte, um vom Sinkalin festzustellen: "Es unterscheidet sich aber von den bekannten Basen jener Reihe wesentlich durch den Sauerstoff-Gehalt".

Durch die Publikationen von Baeyer und Wurtz veranlaßt, kam Liebreich 1869 noch einmal auf sein "Neurin" von 1865 zurück. Er konnte den beiden allerdings nur entgegenhalten, "meine über diesen Gegenstand aufgenommenen Untersuchungen befinden sich nicht in vollkommener Übereinstimmung mit diesen Resultaten"; aus reinem Protagone würde man vielmehr nach seiner Rezeptur die Vinyl-Base erhalten, aus dessen Zersetzungsprodukten dagegen die "Oxäthyl-Base", welche auch aus der Vinyl-Base bei Behandlung mit Platinchlorid entsteht. Hier hätten wir dann offenbar den durch Kristallwasser vorgetäuschten Effekt. Liebreich führt, in der Chronologie völlig korrekt, dann weiter aus: "Die Oxäthylbase, das Sinkalin, ist identisch mit der später von Streckler beschriebenen Base, dem Cholin, von Wurtz synthetisch dargestellt, und da für dieselbe ebenfalls der Name Neurin gebräuchlich geworden, so dürfte man passend diese Base mit dem Namen Bilinearin bezeichnen."<sup>50</sup> Dieser Vorschlag zu weiterem Verwirrspiel hat sich glücklicherweise nicht durchgesetzt, ebenso wenig wie "Oxyneurin" für Betain als dem Oxydationsprodukt.<sup>51</sup>

Im Beilstein-Handbuch ist dem Abschnitt "Trimethyl-vinyl-ammonium-hydroxyd"<sup>52</sup> folgende "Vorbemerkung" vorangestellt: "Eine von Liebreich ... 'Neurin' genannte Verbin-



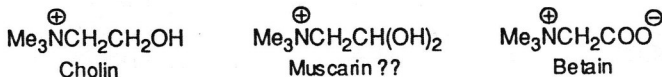
*dung wurde von Baeyer ... als Cholin ... erkannt; dementsprechend ist in der älteren Literatur statt 'Neurin' meist 'Cholin' zu lesen." Dies ist also nicht korrekt; richtig müßte es heißen: "Die Bezeichnung 'Neurin', von Liebreich einer aus Gehirn isolierten sauerstofffreien Substanz gegeben, wurde von Baeyer übernommen für die Trimethyl- $\beta$ -hydroxyethylammonium-Verbindung, die er nach Liebreichs Vorschrift als Hauptprodukt aus Hirnsubstanz erhalten hatte".*

Adolph Strecker war es, der im Anschluß an Baeyers Arbeiten 1868 vorschlug, den Namen "Neurin" für die Vinyl-Verbindung beizubehalten, was sich dann langsam durchsetzte; Strecker hatte auch sofort bei Liebreichs Entdeckung des "Neurin" die große Ähnlichkeit dieses Stoffes mit seinem Cholin bemerkt und Liebreich darauf aufmerksam gemacht.<sup>53</sup> Anderthalb Jahrzehnte später fand man die im Gegensatz zum Cholin sehr toxische Vinyl-Verbindung als Komponente in den Fäulnis- und Leichengiften. Wesentlichen Anteil daran hatte Ludwig Brieger<sup>54</sup> (1849–1919), der diese Arbeiten in der Chemischen Abteilung des Berliner Physiologischen Instituts als Mitarbeiter von Eugen Baumann<sup>55</sup> (1846–96) begann und sie (nach dessen Berufung nach Freiburg) im Labor der 1. Medizinischen Klinik der Charité fortsetzte. Nachdem er in einer der aus gefaultem Pferdefleisch isolierten Komponenten — wiederum aufgrund der Analyse des Chloroplatinats — zunächst ein Isomeres des Piperidinium-Kations vermutet hatte,<sup>56</sup> kam er sehr schnell darauf, daß es sich hierbei um das des (seinerzeit bereits als Präparat käuflichen) Neurins handelte.<sup>57</sup> Brieger publizierte auch eine mehrteilige Monographie über diese "Ptomaine" genannten Stoffe.<sup>58</sup> Zur Wahrung seiner Ansprüche sowohl auf dies Arbeitsgebiet überhaupt als auch speziell hinsichtlich der Priorität der Identifizierung des Neurins hatte er sich dabei im Stile der Zeit polemisch auseinandersetzen<sup>59</sup> nicht nur mit italienischen Fachkollegen, sondern auch mit dem in unmittelbarer Nachbarschaft tätigen Ernst Salkowski (1844–1923). Dieser, wie Liebreich gebürtiger Königsberger, wurde 1872 dessen Nachfolger als Leiter des Chemischen Labors in Virchows Pathologischem Institut und wirkte dort verdienstvoll fast ein halbes Jahrhundert, bis in sein 77. Lebensjahr.<sup>60</sup>

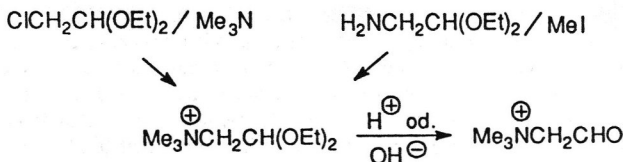
Auf die Neurin-Problematik weiter einzugehen, verbietet sich hier. Ebenso muß das mit dem Cholin (und dem "Protagon") eng zusammenhängende umfangliche Gebiet der Phospholipide unberücksichtigt bleiben, unter dessen lange Geschichte Adolph Strecker am Beispiel der Strukturaufklärung des Lecithins 1868 einen vorläufigen Schlußstrich gesetzt hatte<sup>61</sup>. Statt dessen sei noch kurz eine wahrhaft unendliche Geschichte gestreift, nämlich die der zwischen dem Cholin als Alkohol und dem Betain als Carbonsäure stehenden Oxydationsstufe.

Diese glaubte man – als Aldehyd-hydrat – im Muscarin aufgefunden zu haben. Bereits 1869 hatte O. Schmiedeberg (1838–1921) eine erste Monographie über "*Das Muscarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes*" publiziert.<sup>62</sup> Einem Mitarbeiter fiel später an einem vermeintlich gereinigten Produkt – Begleitstoff war übrigens Cholin, hier "Amanitin" genannt – die große chemische Ähnlichkeit zum Betain auf, bei dramatischem Unterschied in der Toxizität; sorgfältige Analyse des "salzsauren Muscarin-Goldchlorid" (mit u. a. 6 CH- und 13 Au-Bestimmungen) ergaben die Formel " $C_5H_{14}NO_2Cl + AuCl_3$ ", mit 2 H-Atomen mehr also als in der des Betain-tetrachloroaurats.<sup>63</sup> Die Aldehyd-Struktur schien weiter erhärtet durch Ergebnisse, wonach das Muscarin sich auch

künstlich erhalten ließe durch Oxidation des Cholins mit Salpetersäure<sup>64</sup> sowie durch Reduktion des Betains mit Natriumamalgam.<sup>65</sup>



Unzweideutig synthetisiert wurde der Aldehyd, der die Oxidationsstufe zwischen dem Cholin und dem Betain repräsentiert, schließlich bei Nencki in Bern aus Chloracetaldehyd-acetal und Trimethylamin<sup>66</sup> sowie von Emil Fischer im Zuge seiner Studien am Aminoacetaldehyd durch dessen Quaternierung mit Methyljodid.<sup>67</sup> Er erwies sich als unerwartet stabile Verbindung, aber Muscarin-Wirkung besaß er nicht, wie die Prüfung von Fischers Präparat bei Schmiedeberg in Straßburg ergab. Da Fischer auch die Oxidierbarkeit zum Betain nachweisen konnte, "... nenne ich die Verbindung *Betainaldehyd*", schreibt er.<sup>68</sup>



Das ungemein diffizile Muscarin-Problem hatte nicht nur die Bearbeiter vor Emil Fischer genarrt; sie stellt sich uns dar als eine in der chemischen Strukturaufklärung ziemlich einmalige Chronik von mehr als 8 Jahrzehnten Irrungen, gerade auch im letzten Zeitabschnitt, trotz verbissener Bemühungen und moderner Analytik. Seine endgültige Lösung gelang erst 1954, nach Verfügbarkeit subtilerer chromatographischer Methoden für die Reindarstellung aus den Amanita-Spezies. Das Muscarin ist danach kein C<sub>5</sub>-, auch nicht, wie kurz zuvor noch als letzter Stand in den Lehrbüchern zu lesen, ein C<sub>8</sub>-, sondern ein C<sub>9</sub>-Körper, ein Tetrahydrofuran-Derivat mit 3 Chiralitätszentren.<sup>69</sup> Seine chemische Analogie zum Cholin und Betain beschränkt sich somit auf den Charakter eines quartären Ammoniumsalzes.

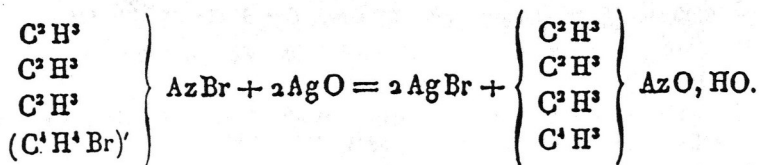
\* Nach einem Vortrag auf der Tagung der Fachgruppe Geschichte der Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Jena, 18.3.93.

<sup>1</sup> Carl Scheibler, "Beiträge zur näheren Kenntniss der organischen Bestandtheile des Rübensaftes. II. Über ein im Rübensafte vorkommendes leichtlösliches Alkaloid",

- Zeitschr. d. Vereins f. die Rübenzuckerindustrie im Zollverein* 16 (N.F. 3) (1866), 229-231.
- 2 C. Liebermann, "Carl Scheibler", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 32 (1899), 981-985. — Paul Degener, "Carl Scheibler", *ebd.* 33 (1900), 3839-3846. — Ernst Glanz, "Zur Erinnerung an Carl Scheibler", *Neue Zeitschr. f. Rübenzuckerindustrie* 42 (1899), 145-160. — Hubert Olbrich, "Carl Scheibler und sein Werk", *Zuckerhistorische Miscellen, T. III; Schriften aus dem Zuckermuseum* H. 24 A Sonderband, S. 761-770.
  - 3 C. Scheibler, "Ueber das Betain, eine im Saft der Zuckerrübe (*Beta vulgaris*) vorkommende Pflanzenbase", *Zeitschr. d. Vereins f. die Rübenzuckerindustrie im Zollverein* 19 (N.F. 6)(1869) 549-553; *Ber. Dt. Chem. Ges.* 2 (1869), 292-295.
  - 4 Protokoll der General-Versammlung der Deutschen Chemischen Gesellschaft 26.4.1869, *Ber. Dt. Chem. Ges.* 2 (1869), 169.
  - 5 Hubert Olbrich, "Zur Erinnerung an Carl Scheibler und seinen Geburtstag vor 165 Jahren", *Schriften aus dem Zuckermuseum* H. 29 (1992), 138.
  - 6 Trojan, der sich in seinen humoristischen Gedichten auch Themen aus der Chemie zuwandte, war ebenfalls, u. a. zusammen mit Scheibler und Hofmann (sowie dem Bankier Bleichröder), 1882 im Organisationskomitee für die Sammlung zu einer Marggraf-Ehrung anlässlich dessen 100. Todestages. Die eingegangenen Spenden fanden später Verwendung zur Schaffung der erwähnten Büsten Marggrafs und Achards, die 1892 in der Dorotheenstraße an der Fassade des (nunmehr als Teil des Hofmannschen Instituts-Neubaues umgestalteten) alten Akademie-Laboratoriums angebracht wurden; Protokoll der Sitzung vom 22.5.1882, *Ber. Dt. Chem. Ges.* 25 (1882), 1231-1232.
  - 7 C. Scheibler, "Über wolframsaure Salze", *Monatsber. d. Kgl. Preuß. AdW Bln.* 1861, 207-217. — Ders., "Ueber die Darstellung der Phospho-Wolframsäure als Fällungsmittel für organische Basen, insbesondere zur Abscheidung des Betains aus Rübensäften", *Zeitschr. d. Vereins f. die Rübenzuckerindustrie des Deutschen Reichs* 24 (N.F. 11) (1874), 179-182.
  - 8 H. Claassen, "Rohrzucker", in: Otto Dammer (Herausg.), *Chemische Technologie der Neuzeit* (Stuttgart 1911), Bd. 3, S. 169. — Hubert Olbrich, *Geschichte der Melasse* (Berlin 1970), S. 452-463. — Ernst Bäumler, *Farben, Formeln, Forscher* (München/Zürich 1989), S. 233-235. — Walter Teltchik, *Geschichte der deutschen Großchemie* (Weinheim/New York/Basel/Cambridge), S. 164-165.
  - 9 Scheibler (1869), 294.
  - 10 C. Scheibler, "Ueber das Betain und seine Constitution", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 3 (1870), 155-161 – *Zeitschr. d. Vereins f. die Rübenzuckerindustrie im Zollverein* 20 (N.F. 7)(1870) 20-21.
  - 11 Dieser Sachverhalt wurde auch in einem ellenlangen Gedicht durch Hermann v. Bismarck festgehalten, einen Verwandten des Kanzlers und Teilnehmer an einem von Scheibler organisierten Sonderkursus für Polarimetrie: Hubert Olbrich, "Sonderkursus für Höhere Zollbeamte über Polarisation, veranstaltet im März 1870

- in Wismar von Carl Scheibler, Berlin", *Schriften aus dem Zuckermuseum* H. 25 (1988), 245-331. Zum Fürsten selbst stand Scheibler übrigens auch in persönlicher Beziehung: Hubert Olbrich, "Geheimauftrag für Carl Scheibler. Wie Bismarck zum rauchlosen Pulver kam", *Zucker-Museum, Report* 28 (1991), 145-149.
- 12 C. Scheibler, "Ueber den Betaingehalt der Füllmassen und Melassen verschiedener Fabriken", *Zeitschr. d. Vereins f. die Rübenzuckerindustrie im Zollverein* 20 (N.F. 7)(1870) 208-212. – Ders., "Ueber die Salze des Betain's", ebd. 27 (N.F. 14)(1877), 821-824.
  - 13 Theodor Husemann, "August Husemann", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 10 (1877), 2297-2299.
  - 14 August Husemann u. Wilhelm Marmé, "Vorläufige Mittheilung über Lycin, ein neues Alkaloid in *Lycium barbarum* (gem. Teufelszwirn)", *Ann. Chem. Pharm. Suppl.* 2 (1863), 383-387.
  - 15 Protokoll der Sitzung v. 10.3.1879 mit Nekrolog von A. W. Hofmann auf F. L. Sonnenschein, *Ber. Dt. Chem. Ges.* 12 (1879), 401-404.
  - 16 Sonnenschein, "Ueber ein neues Reagens auf Stickstoffbasen", *Ann. Chem. Pharm.* 104 (1857), 45-55.
  - 17 August Husemann u. Wilhelm Marmé, "Ueber Lycin", *Ann. Chem. Pharm. Suppl.* 3 (1864), 245-249.
  - 18 August Husemann, "Identität der Pflanzenbasen Lycin und Betain", *Arch. Pharm.* 206 (1875), 216-219.
  - 19 J. W. Brühl, "Die Constitution der ganz substituirten Amido- und Phosphidosäuren. Verbindungen des fünfwerthigen Stickstoffs und Phosphors", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 8 (1875), 479-487.
  - 20 Carl Graebe u. Carl Liebermann, "Ueber künstliche Bildung von Alizarin", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 2 (1869), 14.
  - 21 O. Liebreich, "Ueber die Oxydation des Neurins", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 2 (1869), 12-13.
  - 22 A. W. Hofmann, "Contributions towards the History of the Monoamines. No. V. Action of Chloroacetic ether on Triethylamine and Triethylphosphine", *Proc. Roy. Soc.* 11 (1862), 525-532.
  - 23 Peter Griess, "Ueber eine neue Synthese des Betains (Oxyneurin)", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 8 (1875), 1406-1407.
  - 24 Peter Griess, "Ueber aromatische Amidosauren mit Alkoholradikalen. (Zweite Mittheilung)", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 6 (1873), 585-588.
  - 25 Arthur H. Meyer, "Das Betain der Phosphorreihe", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 4 (1871), 734-737.

- 26 Das synthetische "Salzsaure Betain" aus Chloressigsäure ist als eines der wenigen erhalten gebliebenen Exponate (von einstmals 68) aus "Professor Dr. Scheiblers nachgelassener Präparatesammlung" im Berliner Zucker-Museum zu sehen.
- 27 Scheibler (1870), 155.
- 28 O. Liebreich, "Ueber die Identität des Oxyneurins und des Betains", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 3 (1870), 161-163.
- 29 A. Langgaard, "Oscar Liebreich", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 41 (1908), 4801-4804.
- 30 Liebreich machte im gleichen Jahr 1869 weit mehr Furore durch die Entdeckung der hypnotischen Eigenschaften des Chloralhydrats, das er "mit eclatantem Erfolg" bei Mensch und Tier anwandte: O. Liebreich, "Ueber das Verhalten der trichloressigsäuren Salze und des Chlorals im thierischen Organismus", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 2 (1869), 269-271.
- 31 Oscar Liebreich "Ueber die chemische Beschaffenheit der Gehirns substanz", *Ann. Chem. Pharm.* 134 (1865), 29-44.
- 32 Adolf Baeyer u. Oscar Liebreich, "Das Protagon ein Glycosid", *Arch. f. patholog. Anatom., Physiol. u. klin. Med.* 39 (1867), 183.
- 33 Adolph Strecker, "Ueber das Lecithin", *Ann. Chem. Pharm.* 148 (1868), 70-90.
- 34 Anon., Bericht der Generalversammlung 7./8. 5.1869 Breslau, *Zeitschr. d. Vereins f. die Rübenzuckerindustrie im Zollverein* 19 (N.F. 6)(1869) 417-444, hier S. 424-425.
- 35 August Wilhelm Hofmann, *Einleitung in die moderne Chemie*, 2. Aufl. (Berlin 1866), S. 223.
- 36 Adolf v. Baeyer, *Erinnerungen aus meinem Leben 1835-1905* (Braunschweig 1905), S. 27.
- 37 A. Baeyer, "Synthese des Neurins", *Ann. Chem. Pharm.* 140 (1866), 306-313.
- 38 A. W. Hofmann, "Recherches pour servir à l'histoire des bases organiques; (Suite). V. Action du bibromure d'éthylène sur la triméthylamine", *Compt. Rend.* 47 (1858), 558-562. In der seinerzeitigen Typen-Notation stellt sich dies wie folgt dar (Az = N):



- 39 A. Baeyer, "Ueber das Neurin", *Ann. Chem. Pharm.* 142 (1867), 322-326.
- 40 A. Wurtz, "Synthese sauerstoffhaltiger Basen", *Ann. Chem. Pharm.* 114 (1860), 51-54. – Ders., "Ueber die Oxyäthylenbasen", *Ann. Chem. Pharm.* 121 (1862), 226-232.

- 41 A. Wurtz, "Ueber die Synthese des Neurins", *Ann. Chem. Pharm. Suppl.* 6 (1868), 116-119.
- 42 A. Wurtz, "Ueber die Identität des künstlichen und natürlichen Neurins", *Ann. Chem. Pharm. Suppl.* 6 (1868), 197-202.
- 43 A. Wurtz, "Untersuchungen über die sauerstoffhaltigen Basen: Ueber ein Homologes und Isomeres des Cholins", *Ann. Chem. Pharm. Suppl.* 7 (1870), 88-91.
- 44 V. Meyer, "Ueber Trimethylglycerammonium", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 2 (1869), 186-188.
- 45 O. Liebreich, "Ueber das Oxynurin", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 2 (1869), 167-168.
- 46 Adolph Strecker, "Beobachtungen über die Galle verschiedener Thiere", *Ann. Chem. Pharm.* 70 (1849), 149-197.
- 47 Adolph Strecker, "Ueber einige neue Bestandtheile der Schweinegalle", *Ann. Chem. Pharm.* 123 (1862), 353-360.
- 48 H. Landolt, "Lambert Freiherr von Babo", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 22 (1899), 1163-1164.
- 49 L. v. Babo u. M. Hirschbrunn, "Ueber das Sinapin", *Ann. Chem. Pharm.* 84 (1852), 10-32.
- 50 Liebreich (1869), 12.
- 51 "Protagon, Neurin, Oxynurin und Salze derselben" präsentierte Liebreich übrigens als Exponate auf einer "Ausstellung wissenschaftlich interessanter Präparate", die ein Komitee der DCHG unter Martius, Scheibler und Wichelhaus während eines "Vereinsabend bei dem Präsidenten am 15ten Mai" 1869 "in den Sälen und Gallerien des neuen Universitäts-Laboratoriums" aus Anlaß der Fertigstellung desselben veranstaltete: Anon., "Vereinsabend bei dem Präsidenten am 15ten Mai", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 2 (1869), 223-236.
- 52 Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie 4 (Berlin 1922), H4, S. 203.
- 53 Adolph Strecker, "Ueber das Lecithin", *Ann. Chem. Pharm.* 148 (1868), 77-90.
- 54 Arthur Binz, "Ludwig Brieger", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 52 A (1919), 166.
- 55 A. Kossel, "Eugen Baumann", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 30 (1897), 3197-3213.
- 56 L. Brieger, "Zur Kenntniss der Fäulnissalkaloide", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 16 (1883), 1186-1191.
- 57 L. Brieger, "Zur Kenntniss der Fäulnissalkaloide", 5. Mitt., *Ber. Dt. Chem. Ges.* 17 (1884), 515-517; 6. Mitt., ebd. 17 (1884), 1137-1139.
- 58 Ludwig Brieger, *Ueber Ptomaine* (Berlin 1885/1886).
- 59 E. u. H. Salkowski, "Ueber basische Fäulnissprodukte", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 16 (1883), 1191-1195. — L. Brieger, "Zur Kenntniss der Fäulnissalkaloide", 4. Mitt., ebd. 16 (1883), 1405-1407. — E. u. H. Salkowski, "Zur Abwehr gegen Herrn L.

- Brieger", ebd. 16 (1883), 1798-1802. — Z. Marino-Zucco, "Ueber Leichenalkaloide", ebd. 17 (1884), 1043-1044. — Brieger, 6. Mitt., 1138.
- 60 C. Neuberg, "Ernst Salkowski", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 56 A (1923), 58-60.
- 61 Strecker (1868).
- 62 O. Schmiedeberg u. R. Koppe, *Das Muscarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes*, (Leipzig 1869).
- 63 Erich Harnack, "Untersuchungen über Fliegenpilz-Alkaloide", *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 4 (1875), 168-190.
- 64 O. Schmiedeberg u. E. Harnack, "Ueber die Synthese des Muscarins und über muscarinartig wirkende Ammoniumbasen", *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 6 (1877), 101-112.
- 65 G. Nothnagel, "Ueber das Muscarin", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 26 (1893), 801-806.
- 66 Joseph Berlinerblau, "Ueber Muscarin", *Ber. Dt. Chem. Ges.* 17 (1884), 1139-1145.
- 67 Emil Fischer, "Ueber den Amidoacetaldehyd", II. *Ber. Dt. Chem. Ges.* 26 (1893) 464-469. — III. ebd. 27 (1894), 165-172.
- 68 Fischer (1894), 167.
- 69 Zusammenfassungen: S. Wilkinson, "The history and chemistry of muscarine", *Quart. Revs.* 15 (1961), 153-171. — C. H. Eugster, "Chemie der Wirkstoffe aus dem Fliegenpilz", *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 27 (1967), 261-321.