

Über das Homologe des Muscarins in der C₃-Reihe.

Von

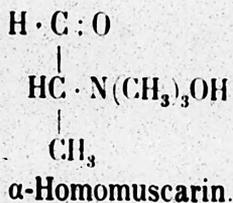
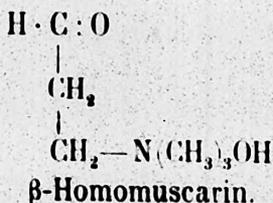
V. Brabant.

(Institut für physiologische Chemie an der Universität von Löwen (Louvain, Belgien.)
Direktor Prof. F. Malengreau.

(Der Redaktion zugegangen am 10. Juni 1913.)

Das Muscarin und die mit ihm zusammenhängenden Verbindungen gehören vielmehr in die Physiologie als in die Chemie. Das Muscarin weist in gewissem Sinne die Eigenschaften eines Aldehydes und eines Amines gleichzeitig auf, zweier Funktionen, die am verbreitetsten und wichtigsten bei Naturprodukten sind. Durch die Zusammenwirkung beider im Muscarin wird eine bemerkenswerte Wirkung auf den Organismus, insbesondere das Herz hervorgerufen, die schon viele Untersuchungen veranlaßt hat. Diese Verbindungen sind im ganzen noch wenig bekannt, der Grund hierfür liegt vielleicht in dem Aldehydrest, denn dieser bringt infolge seiner Unbeständigkeit häufig Schwierigkeiten bei der Untersuchung chemischer Verbindungen mit sich. Der dringende Wunsch, die chemischen Eigenschaften von Substanzen, die dem Muscarin nahe stehen, näher kennen zu lernen, um sie gegebenenfalls mit anderen Verbindungen identifizieren zu können und besonders die interessanten Folgerungen, ihrer Wirkung auf den Organismus, zu denen man bei einem vergleichenden Studium kommen mußte, haben uns veranlaßt, die Synthese einiger von ihnen, die uns später als Material für physiologische Versuche dienen sollen, zu versuchen.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist das nächste Homologe des Muscarins, das β -Homomuscarin, zu dem noch eine isomere α -Form existiert, auf die wir nächstens zurückkommen werden

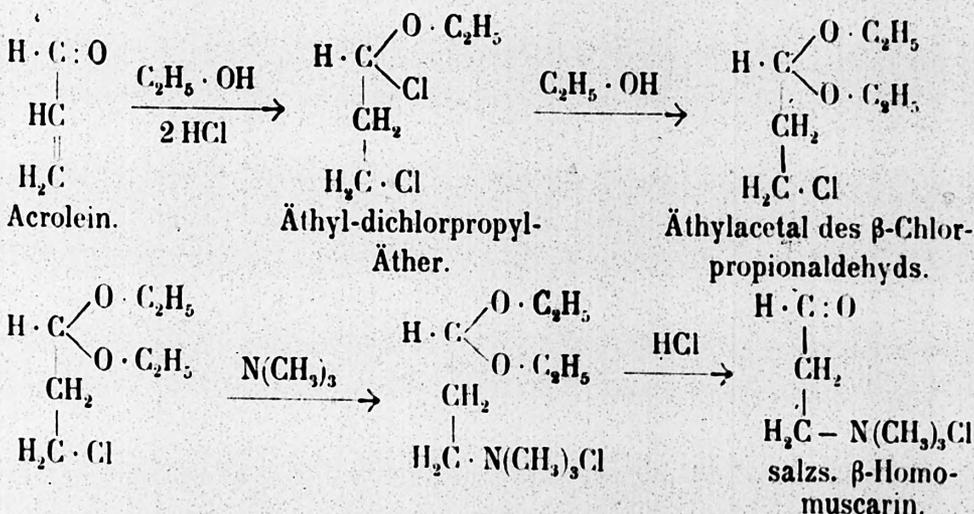


In der ersten dieser beiden Verbindungen ist die Aldehydfunktion vom Aminrest durch eine Methylengruppe getrennt, während in der zweiten beide Funktionen sich am selben Kohlenstoffatom befinden. Daher muß die zweite Verbindung dem Muscarin ähnlicher sein, sie ist ja nur ein C-methyliertes Muscarin.

Das Ausgangsmaterial für das β -Homomuscarin war frisch dargestelltes Acrolein, das über den Äthyl-1,3-dichlorpropyläther in das Acetal des β -Chlorpropionaldehyds verwandelt wurde.

An dieses Chloracetal ließ sich leicht Trimethylamin anlagern, wenn man die Komponenten im geschlossenen Gefäß einige Stunden lang auf Wasserbadtemperatur erhitzt. Das Additionsprodukt bildet schöne Nadeln, die sich jedoch infolge ihrer großen Hygroskopizität nicht analysieren lassen; sie bilden jedoch mit Gold- und Platinchlorid Doppelverbindungen, die ihre Charakterisierung gestatten. Vom Acetal zum Aldehyd selbst gelangt man mittels konzentrierter Salzsäure. Nach vollständiger Verdampfung hinterbleibt eine sirupöse Masse, die nach einigen Tagen krystallisiert und nun das Chlorhydrat des β -Homomuscarins darstellt.

Der Gesamtverlauf der Reaktionen läßt sich demnach wie folgt darstellen:

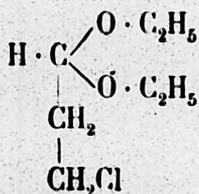


Die Krystalle des Chlorhydrates des β -Homomuscarins zeigen alle charakteristischen Reaktionen der Aldehyd- und Amingruppen. So geben sie Doppelsalze mit Gold- und Platin-

chloriden, reduzieren Fehlingsche Lösung und ammoniakalische Silberlösung, kondensieren sich mit Phenylhydrazin und geben mit salzsaurem Semicarbazid ein scharf schmelzendes Semicarbazon, das sich zum Nachweis gut eignet.

Experimenteller Teil.

Diäthylacetal des β -Chlorpropionaldehyds.



Von dem Acetal des β -Chlorpropionaldehyds ausgehend hat Wohl¹⁾ eine Reihe von Aminoaldehyden darstellen können. Er erhielt es, indem er frisch destilliertes Acrolein tropfenweise in zwei Volumina mit Salzsäuregas in der Kälte gesättigten Äthylalkohol eintrug. Die Masse trennt sich hierbei in zwei Schichten, von denen die untere das Acetal ist. Wohl neutralisiert dann mittels Calciumcarbonat, wäscht mit Wasser, trocknet über KOH und destilliert unter vermindertem Druck. Alle Versuche, die wir anstellten, um auf die angegebene Weise das Acetal zu erhalten, scheiterten. Wenn man Acrolein zu mit Salzsäure gesättigtem Alkohol zufügt, bilden sich in der Tat zwei Schichten, von denen die obere aus mit Säure gesättigtem wässrigen Alkohol besteht, während die untere den Äthyl-dichlorpropyl-Äther $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CHCl-CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$ darstellt. Dieser Äther destilliert bei 72° unter einem Druck von 25 mm; er ist unlöslich in Wasser, raucht an der Luft unter Verbreitung eines stechenden Geruches. Calciumcarbonat und freies Alkali sind ohne Wirkung auf ihn, um das Acetal zu gewinnen.

Nach der Reinigung liefert die Substanz 0,4801 g AgCl aus 0,2781 g Substanz.

Gefunden:	43,3% Cl
Berechnet für den Äther:	45,1% >
> das Acetal:	21,3% >

Die kleine Differenz in der Analyse mag von der Anwesenheit einer geringen Menge Acetals herrühren.

¹⁾ Berl. Ber., Bd. 21, S. 618 (1888); Bd. 31, S. 1796 (1898); Bd. 33, S. 2761 (1890); Bd. 34, S. 1914 (1891).

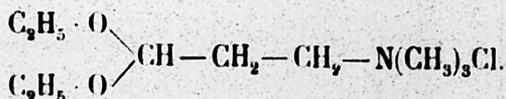
Eine Bildung des dichlorierten Äthers tritt nicht ein, wenn man Salzsäuregas zuerst auf Acrolein einwirken läßt und dann dies Produkt auf mit Salzsäure gesättigten Alkohol reagieren läßt; man erhält so nur ein unbeständiges Produkt.

Die Überführung des gechlorten Äthers ins Acetal kann mittels Natriumalkoholat erfolgen, aber einfacher erhält man es, wenn man bei gewöhnlicher Temperatur 2—3 Tage lang einen Überschuß von Alkohol einwirken läßt. Während in der Wärme eine völlige Zersetzung des Moleküls eintritt, reagiert der Alkohol in der Kälte nur unter Entwicklung von HCl und Bildung des Acetals. Dieses Verfahren haben wir dann auch stets angewandt. Das Endprodukt wurde mit Wasser gewaschen, mit Äther aufgenommen und unter vermindertem Druck destilliert. Dabei blieben regelmäßig Spuren des Dichloräthers übrig, die wir mit Natriumäthylat umsetzten. Dann wurde wieder mit Wasser gewaschen, mit Äther aufgenommen und im Vakuum destilliert. So erhielten wir ein Präparat, das regelmäßig bei 84° unter 25 mm Druck siedete. Das in dieser Weise gewonnene Acetal ist sehr beständig, es kann monatelang ohne Veränderung aufbewahrt werden. Es ist unlöslich in Wasser, löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, es entwickelt bei Erwärmen einen angenehmen Geruch. Bei höherem Erhitzen unter gewöhnlichem Druck zersetzt es sich etwa bei 145° unter HCl-Verlust und Bildung von Acrolein.

Analyse: 0,1432 g Substanz gaben 0,2670 g CO₂ und 0,1143 g H₂O
0,3235 „ „ „ 0,2656 „ AgCl

Berechnet für C ₇ H ₁₅ O ₂ Cl:	Gefunden:
C = 50,4%	50,7%
H = 9,0%	8,9%
Cl = 21,3%	20,4%

Chlorhydrat des β-Homomuscarin-acetals, Trimethyl-β, β-dioxäthylpropyl-ammoniumchlorid.



Man erhält das Chlorhydrat des β-Homomuscarinacetals, wenn man das eben beschriebene Acetal des Chlorpropional-

dehyds (1 Mol.) und 1 Molekül Trimethylamin in 33%iger alkoholischer Lösung aufeinander wirken läßt. Die beiden Flüssigkeiten vermischen sich und lösen einander auf, und das Präparat behält seine Durchsichtigkeit, wenn das Acetal frei von jeder Spur Chloräther war. Die Reaktion wird in verschlossenen Röhren bei Wasserbadtemperatur vorgenommen. Berlinerblau¹⁾ hat bei der Darstellung von Muscarin aus dem entsprechenden Acetal und Wohl²⁾ bei der des Aminopropionsäureacetals die Temperatur bis auf 115–120° gesteigert: diese erhöhte Temperatur ist indessen beim Homomuscarin nicht nötig, die Reaktion vollzieht sich vielmehr bei 100° innerhalb von 7–8 Stunden. (Das Chlor in β -Stellung hat eben eine große Reaktionsfähigkeit, vom Chlor in α -Position können wir ein gleiches nicht behaupten, bei ihm waren unsere Bemühungen, Trimethylamin zu fixieren, bisher ohne Erfolg.) Nach dem Abkühlen bildete der Inhalt des Röhrchens eine klar durchsichtige, leicht gelbliche Flüssigkeit. Einige Male fanden wir darin Krystalle, die sich als salzsaures Trimethylamin erwiesen, das seine Entstehung der Gegenwart von Spuren von Chloräther verdankt. Bei Anwendung von sorgfältig raffiniertem Acetal findet keine Ausscheidung statt. Erhitzt man nun offen auf dem Wasserbade zur Vertreibung des Alkohols und überschüssigen Trimethylamins, so findet teilweise Zersetzung unter Bildung von an seinem Geruch leicht erkennbaren Acrolein statt. Um diese Zersetzung zu vermeiden, verdampfen wir im Vakuum bei 35–40° zur Trockene. Dabei hinterbleibt eine krystallisierte Masse, die aus sternförmig orientierten kleinen Nadeln besteht, die sehr hygroskopisch sind. Sie sind löslich in Wasser und Alkohol, aber unlöslich in Äther. In wässriger oder alkoholischer Lösung konnten wir daraus Doppelsalze abscheiden.

Platindoppelsalz $[\text{HC}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3]_2\text{PtCl}_6$.

Dieses Doppelsalz fällt aus, wenn man zu der alkoholischen Lösung des salzsauren Salzes eine 10%ige alkoholische Lösung

¹⁾ Berichte, Bd. 17, S. 1139 (1884).

²⁾ loc. cit.

von Platinchlorid zugibt. Das neue Salz ist leicht löslich in Wasser, aber nicht in Alkohol. Man kann es daher aus heißem verdünnten Alkohol umkrystallisieren, man erhält dabei kleine Stäbchen. Noch besser gelingt die Krystallisation aus Methylalkohol; man erhält dabei große, prismatisch-rhombische, orange-rote Krystalle. Beim Erhitzen beginnt sich das Salz bei 160° zu schwärzen, es zersetzt sich unter Gasentwicklung gegen 190—195°. Diese Temperaturangabe ist aber nicht ganz einwandfrei, denn wie wir bemerkten, zersetzen sich alle Gold- und Platinsalze aus β -Homomuscarinverbindungen bei dieser Temperatur. Das liegt an der Unbeständigkeit dieser Verbindungen in der Hitze, eine Unbeständigkeit, die in der C₃-Reihe größer zu sein scheint, als in der C₂-Reihe. Das Platindoppelsalz krystallisiert ohne Krystallwasser, es wurde über Schwefelsäure getrocknet und dann analysiert.

0.1970 g Substanz gaben 0,2182 g CO₂ und 0,1157 g H₂O
 0,3111 „ „ neutralisierten (Kjeldahl) 7,1 ccm n/10-H₂SO₄
 0.1190 „ „ gaben 0,0294 g Pt

Berechnet für C ₂₀ H ₄₄ N ₂ O ₄ Pt ₆ :	Gefunden:
C = 30,4%	30,2%
H = 6,1%	6,5%
N = 3,5%	3,5%
Pt = 24,7%	24,7%

Golddoppelsalz HC(OC₂H₅)₂ · CH₂ · CH₂ · N(CH₃)₃ · AuCl₄.

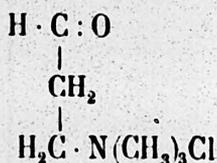
Wenn man zu einer wässrigen Lösung des salzsauren Homomuscarins eine 10%ige Goldchloridlösung zusetzt, so fällt sofort ein dichter gelber Niederschlag aus, der in Wasser unlöslich, aber in Alkohol leicht löslich ist, und zwar schon in der Kälte. Wenn man aber versucht, ihn aus verdünntem Alkohol umzukrystallisieren, so tritt zwar Lösung ein, daneben aber der stechende Geruch nach Acrolein, ein Zeichen von beginnender Zersetzung, auf. Man kann das Salz aber reinigen, indem man es in kaltem Alkohol löst und Wasser zugibt; so erhält man breite, glänzende, strohgelbe Nadeln. Im Laufe der Zeit reduziert sich das Salz, besonders in wässriger Lösung, unter Abscheidung von metallischem Gold an den Glaswänden in Spiegelform. Beim trockenen Erhitzen beginnt die Verfärbung

bei 85°, es schmilzt bei 93—95° zu einer klaren, goldgelben Flüssigkeit, die sich jedoch rasch zersetzt. Nach dem Trocknen über H₂SO₄ wurde es analysiert.

0,3250 g Substanz neutralisierten (Kjeldahl) 6,5 ccm ⁿ/₁₀-H₂SO₄,
0,1163 „ „ gaben 0,0430 g Au

Berechnet: Au = 37,1% Gefunden: 36,9%
N = 2,5% 2,5%

Salzsaures Salz des β-Homomuscarins.



Für die Umwandlung von Acetalen in die zugehörigen Aldehyde sind verschiedene Methoden angepriesen worden, uns hat die besten Resultate das Verfahren, dessen sich E. Fischer¹⁾ für die Darstellung von Aminoacetaldehyd aus Aminoacetal bedient, geliefert. Hierbei läßt man tropfenweise das Acetal in das achtfache Volumen stark gekühlter, konzentrierter Salzsäure einfließen, man läßt dann bei gewöhnlicher Temperatur 5—6 Stunden stehen, verdampft alsdann im Vakuum, wobei man dafür Sorge zu tragen hat, daß die Temperatur nicht über 40° steigt, und erhält so eine dunkelgelbe, sirupöse Masse, die man im zehnfachen Volumen Wasser aufnimmt und dann mit Tierkohle 12 Stunden stehen läßt.

Nach dem Filtrieren erhält man eine farblose Flüssigkeit, die man wieder unter den oben angegebenen Vorsichtsmaßregeln im Vakuum eindampft. Hierbei resultiert eine sirupöse Masse, die im Laufe der Zeit zu krystallisieren beginnt; leichter erfolgt die Krystallisation, wenn man mit einem fertigen Krystall impfen kann. Die Krystalle sind etwas hygroskopisch, sie sind leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. Ihre Lösung zeigt Aldehydreaktionen, sie reduziert Fehlingsche und ammoniakalische Silber-Lösung. In essigsaurer Lösung erfolgt Kondensation mit Phenylhydrazin, es bildet sich dabei bereits in der Kälte eine weiße, milchige Trübung, die sich

¹⁾ Berichte, Bd. 26, S. 92.

beim Erwärmen ölig zu Boden setzt; Krystalle konnten wir daraus leider nicht erhalten. Dagegen liefert die Substanz bei der Einwirkung von salzsaurem Semicarbazid ein krystallisiertes Semicarbazon und auch mit Gold- und Platinchlorid charakteristische Doppelsalze.

Es war uns nicht möglich, die Base selbst in freiem Zustande zu erhalten. Wenn man versucht, sie durch Ag₂O in Freiheit zu setzen, so erfolgt zuerst Bildung von AgCl, das sich aber unter Abscheidung von Silberstaub bald zersetzt, indem es die Substanz oxydiert.

Platindoppelsalz $[\text{HCO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3]_2\text{PtCl}_6$.

Dieses Salz kann sowohl in wässriger wie in alkoholischer Lösung dargestellt werden, da es in beiden Lösungsmitteln in der Kälte gleich schwerlöslich ist. Aus heißem Wasser kann es in mikroskopischen, schwach orangegelben Stäbchen erhalten werden. Es enthält kein Krystalllösungsmittel. Beim Erwärmen zersetzt es sich, ohne zu schmelzen, gegen 156—160°. Zur Analyse wurde es über H₂SO₄ getrocknet.

0,1877 g Substanz gaben 0,1530 g CO₂ und 0,0890 g H₂O

0,1192 » » » 0,0364 » Pt

0,3137 » » neutralisierten (Kjeldahl) 10 cem ⁿ/₁₀-H₂SO₄

Berechnet für C₁₂H₂₈N₂O · PtCl₆: Gefunden:

C = 22,5%	22,2%
H = 4,5%	5,2%
N = 4,3%	4,4%
Pt = 30,3%	30,5%

Golddoppelsalz $\text{HCO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3\text{AuCl}_4$.

Entsteht in wässriger Lösung. Es ist strohgelb und krystallisiert wie das Platinsalz in mikroskopischen; in Wasser unlöslichen, in Alkohol löslichen Krystallen, die aus der alkoholischen Lösung durch Wasser gefällt werden können. Beim Erhitzen in Wasser zersetzen sie sich unter Goldabscheidung; trocken erhitzt beginnen sie sich bei 130° zu verfärben, sie schmelzen unter Zersetzung bei 150—155°. Sie enthalten kein Krystallwasser, doch trocknen sie schwerer wie die Platinver-

bindung. Sie wurden für die Analyse erst auf 100° erhitzt und dann im Exsikkator über H₂SO₄ aufbewahrt.

0,1042 g Substanz gaben 0,0447 g Au

Berechnet für C₆H₁₄ON · AuCl₄: Au = 43,2% Gefunden: 42,9%

Semicarbazon NH₂ · CO · NH · N=CH · CH₂ · CH₂ · N(CH₃)₃ · Cl.

Das Semicarbazid ist sicher eines der besten und bequemsten Reagenzien zum Nachweis der Aldehydfunktion unter Bildung krystallisierender, scharf schmelzender Verbindungen. Wie oben erwähnt, gelang es uns nicht, mit Phenylhydrazin zu einem krystallisierenden Derivat zu gelangen, ganz anders beim Semicarbazid. Wir lösten in 12 ccm Wasser 2 g Homomuscarinchlorhydrat mit der gleichen Menge Kaliumacetat und salzsaurem Semicarbazid und erwärmten eine halbe Stunde lang. Beim Abkühlen bildet sich ein weißer, krystallinischer Niederschlag, der sich aus heißem Wasser wieder umkrystallisieren läßt. Er bildet kleine, reguläre Oktaeder. Schmelzpunkt 247,5° korr.

0,0935 g Substanz, getrocknet über H₂SO₄, neutralisierten 15 ccm n/10-H₂SO₄

Berechnet für C₇H₁₇ON₄Cl: 22,6% N. Gefunden: 22,4% N.