

## Beiträge zur Muscarin-Frage.

### II. Mitteilung<sup>1)</sup>.

#### Über Pseudo-Muscarin („Synthetisches Muscarin“).

Von

Albert B. Weinhausen.

---

(Aus dem agrikulturchemischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich, im Laboratorium von E. Winterstein.)

(Der Redaktion zugegangen am 5. November 1920.)

---

Muscarin ist eine im Fliegenpilz (*Amanita muscaria*) enthaltene Substanz, welche in kleinsten Mengen diastolischen Stillstand des Froschherzens bewirkt. Der Stillstand wird durch Atropin aufgehoben. Im Fliegenpilz findet sich auch Cholin, und da nach Schmiedeberg das Muscarin sich vom Cholin durch den Mehrgehalt von einem Sauerstoffatom unterscheiden soll, schrieb Harnack<sup>2)</sup> der Base die Formel eines Cholinderivates,  $\text{OHN}(\text{CH}_3)_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})_2$ , zu. Tatsächlich erhielten Schmiedeberg und Harnack<sup>3)</sup> durch Behandlung von Cholin mit konzentrierter Salpetersäure bald darauf eine Base (synthetisches oder Pseudo-Muscarin), welche, ähnlich dem Muscarin, Stillstand des Froschherzens bewirkt, und dieser Befund schien die Annahme, daß das natürliche Muscarin und das Oxydationsprodukt des Cholins identisch seien, zu bestätigen. Bald zeigten aber Boehm<sup>4)</sup>, Honda<sup>5)</sup> und H. Meyer<sup>6)</sup>, daß die natürliche Base und das synthetische Produkt sich

---

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr. Bd. 105, S. 249 (1919).

<sup>2)</sup> Harnack, AePP Bd. 4, S. 168 (1876).

<sup>3)</sup> Schmiedeberg und Harnack, AePP Bd. 6, S. 101 (1877).

<sup>4)</sup> Boehm, AePP Bd. 19, S. 87 (1885).

<sup>5)</sup> Honda, AePP Bd. 65, S. 454 (1911); Bd. 64, S. 72 (1910).

<sup>6)</sup> Meyer, Nothnagel, Ber. Bd. 26, S. 804 (1893); Arch. Pharm. Bd. 231, S. 261 (1893).

pharmakologisch unterscheiden, insbesondere dadurch, daß das letztere eine Curarewirkung zeigt, welche dem natürlichen Muscarin abgeht. Um einer Lösung dieses Problems näherzukommen, wurde verschiedentlich diejenige Verbindung untersucht, welche bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Cholin entsteht, und zwar wurde in fast allen Fällen das Platindoppelsalz untersucht und beschrieben.

Schmiedeberg und Harnack<sup>1)</sup> erhielten so das „synthetische Muscarin“ in der Form des Doppelsalzes  $(\text{ClN}[\text{CH}_3]_3\text{CH}_2\text{CH}[\text{OH}]_2)_2\text{PtCl}_4$  und bei Verwendung von verdünnter Salpetersäure ein Nebenprodukt, welches sie als Nitrooxyäthyl-dimethylamin ansahen.

Nothnagel<sup>2)</sup> erhielt dasselbe „synthetische Muscarin“ wie Schmiedeberg und Harnack, und als Nebenprodukt den Salpetrigsäureester des Cholins,  $(\text{ClN}[\text{CH}_3]_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO})_2\text{PtCl}_4$ . Mit verdünnter Säure ferner ein analoges Produkt wie Schmiedeberg und Harnack.

Schmidt und Wagner<sup>3)</sup> erhielten dabei nur den Salpetrigsäureester des Cholins.

Boehm<sup>4)</sup> formulierte das von ihm erhaltene „synthetische Muscarin“ wie Schmiedeberg und Harnack; diese Formulierung wurde noch öfters angegeben oder als solche angenommen<sup>5)</sup>.

Ewins<sup>6)</sup> und Dale<sup>7)</sup> nahmen die Frage 1914 nochmals in Angriff. Ewins isolierte nur ein Platindoppelsalz, und zwar das des Salpetrigsäureesters des Cholins,  $(\text{ClN}[\text{CH}_3]_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO})_2\text{PtCl}_4$ , und zeigte, daß das in allen früheren Arbeiten als „synthetisches Muscarin“ angesehene Produkt obiger Ester war. Dale zeigte durch seine Versuche, daß der Salpetrigsäureester des

<sup>1)</sup> Loc. cit.

<sup>2)</sup> Loc. cit.

<sup>3)</sup> Schmidt und Wagner, Ann. Chem. Bd. 337, S. 37 (1904).

<sup>4)</sup> Loc. cit.

<sup>5)</sup> Loc. cit. Meyer, Honda und spätere loc. cit. Fuehner, Harmsen, Straub, Walter, Schott.

<sup>6)</sup> Ewins, Biochem. Journ. Bd. 8, S. 209 (1914). Näheres darüber in Mitteilung I.

<sup>7)</sup> Dale, Journ. Pharm. expt. Therap. Bd. 6, S. 147 (1914).



Cholins in der Tat gerade die pharmakologischen Eigenschaften besitzt, die bisher dem „synthetischen Muscarin“ zugeschrieben worden waren. Somit kommt Ewins zu der Folgerung, daß die Einwirkung von konzentrierter Salpetersäure auf Cholin jeweils nur den Salpetrigsäureester erzeugt.

Meine eigene Untersuchung war anfangs auf die Annahme gestützt, daß das „synthetische Muscarin“ eventl. mit der natürlichen Base identisch sein könne, daß aber diese oder jene Nebenprodukte die genannte Curarewirkung und andere Abweichungen des synthetischen von dem natürlichen Präparate verursachen könnten. Diese Annahme erhielt einige Wahrscheinlichkeit aus der Tatsache, daß man selbst Trimethylamin aus dem Reaktionsprodukt der Einwirkung von Salpetersäure auf Cholin isolieren kann, und somit die Anwesenheit von dazwischenliegenden Zersetzungsprodukten nicht ausgeschlossen schien. Es folgen die wichtigsten Befunde, die bei einer Reihe von Versuchen (Einwirkung von konzentrierter Salpetersäure auf Cholin) erhalten wurden.

### Experimenteller Teil.

Reines Cholin-Platindoppelsalz wurde teils aus Eierlecithin und teils synthetisch nach der Methode von Renshaw<sup>1)</sup> dargestellt. Die charakteristischen 6seitigen Kristalle enthielten 31,57% und 31,62% Pt resp. (Theorie: 31,65% Pt).

#### I. Versuch.

In diesem sowohl wie in den folgenden Versuchen wurde Cholinchloroplatinat nach der Originalvorschrift von Schmiedeberg und Harnack mit Salpetersäure behandelt. 5,5 g Doppelsalz wurden in Salpetersäure (D. 1,4) auf dem Wasserbade gelöst und dann auf dem Sandbade zur Trockne eingedampft. Die Reaktionsmasse wurde erst mit Alkohol und dann mehrmals mit wenig kaltem Wasser ausgezogen. Diese Lösungen

---

<sup>1)</sup> Renshaw, Journ. Am. Chem. Soc. Bd. 32, S. 128 (1910). Aus Trimethylamin und Äthylenchlorhydrin, glatt und in guter Ausbeute erhalten.

wurden zur Untersuchung aufbewahrt und der Rückstand aus heißem Wasser fraktioniert umkristallisiert.

Erste Fraktion (2,4 g). Diese schwerst lösliche Fraktion bestand aus äußerst kleinen Oktaedern und Kombination von Oktaeder mit Würfeln. Die Kristalle konnten in keiner Weise in größeren Exemplaren erhalten werden. Oft waren die Oktaeder zu langen Ketten ineinander gewachsen, und zeitweise bildeten diese Ketten einzelne und konzentrisch verbundene Kreuze mit mehreren Querbalken. Indem man die Verdünnung usw. veränderte, konnten die einzelnen Oktaeder in diese Aggregate verwandelt werden und vice versa. Das Doppelsalz kristallisiert ohne Wasser. Es schmilzt unter Zersetzung bei  $234^{\circ}$  (ab  $200^{\circ}$  erhitzt). Ein Teil ist in 103 Teilen Wasser bei  $20^{\circ}$  löslich. Das Doppelsalz gab mit Diphenylamin und Schwefelsäure eine deutliche Nitrosoreaktion (dunkelblau), und das Chlorhydrat gab auch die Reaktion nach Liebermann.

0,1853 g gaben 0,0534 g Pt

0,2199 g „ 0,0637 g „

0,2125 g „ 0,0613 g „

0,1628 g „ 0,2060 g AgCl

0,1688 g „ 0,2130 g „

Ber. für  $(\text{ClN}[\text{CH}_3]_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO})_2\text{PtCl}_4$  28,92% Pt 31,57% Cl

Gef. 28,81% „ 31,30% „

28,98% „ 31,28% „

28,83% „

Dieses war demnach das von Ewins (loc. cit.) beschriebene Doppelsalz des Salpetrigsäureesters des Cholins.

Das Doppelsalz erleidet weder im Vakuum über Schwefelsäure noch bei  $100^{\circ}$  einen Gewichtsverlust (wasserfrei), und ist der Verlust oberhalb  $100^{\circ}$  einer Zersetzung zuzuschreiben. Eine 0,1450 g-Probe verlor bei  $130-140^{\circ}$  in 2 Stunden 2,75%, in 5 Stunden 3,51%, in 8 Stunden 8,41% und bei  $150^{\circ}$  in kurzer Zeit 12,62%.

Das Chlorhydrat. Durch Zersetzung mit Kaliumchlorid und Aufnehmen in Alkohol wurde das Chlorhydrat aus dem Chloroplatinat erhalten. Man kristallisiert es am besten um, indem man zu einer heißen alkoholischen Lösung eben genug Äther gibt, um die Lösung zu trüben. Beim Erkalten kri-



stallisiert es in klaren, durchsichtigen, kleinen, prismatischen Nadeln und Prismen, welche bei  $165^{\circ}$  schmelzen und  $2\text{H}_2\text{O}$  enthalten. Es gibt deutlich die Nitrosoreaktion.

0,1153 g gaben 0,0808 g AgCl

0,1380 g „ 0,0964 g „

Ber. für  $\text{ClN}(\text{CH}_3)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO} : 2\text{H}_2\text{O}$  17,34% Cl 17,60%  $\text{H}_2\text{O}$ .

Gef.

17,39% „

17,28% „

Das Kristallwasser kann schlecht direkt bestimmt werden, da es bloß bei höheren Temperaturen und bei solchen, wo die Verbindung auch schon Chlor verliert, entweicht:

0,1206 g vak. trocken 1 Std. bei  $130^{\circ}$  getrocknet verloren 0,0000 g

0,1206 g „ 1 „ „  $160^{\circ}$  „ „ 0,0106 g = 8,79%

0,1206 g „ 3 „ „  $160^{\circ}$  „ „ 0,0247 g = 20,53%

0,1206 g „ 6 „ „  $160^{\circ}$  „ „ 0,0302 g = 25,04%.

Der Rückstand gab dann 0,0447 g AgCl, d. h. 9,18% Cl. Es ist ersichtlich, daß der gesamte Gewichtsverlust bei  $160^{\circ}$ , einschließlich des dann im Rückstande noch verbleibenden Chlores, praktisch gleich ist, dem Kristallwasser- plus Chlor-gehalt des obigen Chlorhydrates.

Das Golddoppelsalz. Dieses kristallisiert aus mit HCl angesäuertem Wasser in spitzen Schuppen.

0,1756 g gaben 0,0732 g Au

0,1867 g „ 0,0784 g „

Ber. für  $\text{ClN}(\text{CH}_3)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO} : \text{AuCl}_3$  41,71% Au

Gef.

41,68%

41,98%

Die freie Base. Die Base wurde durch Zerlegung des Phosphorwolframate erhalten. Dieselbe stellte ein klares, schwach gelbliches und stark basisch riechendes Öl dar, welches hygroskopisch ist und schnell Kohlensäure aus der Luft aufnimmt. Die Base ist in Wasser und in Alkohol löslich, in Äther unlöslich. Über Schwefelsäure im Vakuum gehalten, bildeten sich kurze, breite Nadeln und Speere, welche sich oft konzentrisch vereinigten. Die Base gab die Nitrosoreaktion mit Diphenylamin und Schwefelsäure.

Sulfat und Perchlorat. Das erstere kristallisiert aus Wasser in dünnen, haarartigen Fasern, das letztere in dünnen, durchsichtigen Schuppen.

Die zweite, dritte und vierte Fraktion (1 g). Diese drei Chloroplatinate waren mit dem der ersten Fraktion identisch.

0,2092 g gaben 0,0602 g Pt  
 0,2659 g „ 0,0770 g „  
 0,2726 g „ 0,0785 g „  
 Gef. 28,77%, 28,97%, 28,80% Pt resp.

Die fünfte Fraktion (0,4 g). Dieses Chloroplatinat kristallisierte in kleinen, ausgesprochenen, 4-, 5- und 6-seitigen Plättchen und 3seitigen Prismen. Die Kristalle waren orange-rot, durchsichtig, glänzend, und verwitterten im Vakuum über Schwefelsäure nicht. Schmelzpunkt 204—205° ohne Verkohlungs, aber unter Bildung eines voluminösen Schaumes. Das Doppelsalz gab mit Diphenylamin und Schwefelsäure eine deutliche Nitrosoreaktion.

0,1332 g gaben 0,0385 g Pt  
 0,1121 „ „ 0,0324 „ „  
 Gef.: 28,83 % Pt, 28,90 % Pt.

Obwohl der Platingehalt praktisch mit dem des Doppelsalzes vom Salpetrigsäureester des Cholins (siehe die ersten vier Fraktionen) übereinstimmt, beweisen die Verschiedenheiten der Kristallformen und das ganz andere pharmakologische Verhalten (siehe Zusammenfassung), daß die Verbindungen nicht identisch sein können. Nach dem Platingehalt wäre es möglich, daß diese Verbindung mit dem von Schmiedeberg und Harnack (loc.cit.) isoliertem Nitro-oxyäthyl-dimethylamin identisch ist. Diese,  $([\text{CH}_3]_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2)_2\text{H}_2\text{PtCl}_6$ , erfordert 28,79 % Pt.

Die sechste Fraktion (0,7 g). Diese, die letzte Fraktion, bestand aus Trimethylamin-chloroplatinat. Es kristallisierte in dicken 5- und 6-seitigen Platten und Kombinationen, welche oft dem Oktaederwürfel-Habitus ähnlich schienen. Es schmolz unter Zersetzung bei 235° und zeigte sich auch sonst mit der vergleichshalber dargestellten Trimethylaminverbindung iden-



tisch. Es gab die Nitrosoreaktion nicht und spaltete, mit Alkali behandelt, Trimethylamin ab.

0,1777 g gaben 0,0657 g Pt  
 0,2682 „ „ 0,0988 „ „  
 Ber. für:  $([\text{CH}_3]_3\text{N})_2\text{H}_2\text{PtCl}_6$  36,97 % Pt.  
 Gef.: 36,97 % Pt, 36,84 % Pt.

Der alkoholische Extrakt. Der anfangs erhaltene Auszug ergab 0,5 g Chloroplatinat, welches aus Wasser in kleinen Plättchen kristallisierte, zum Teil mandelförmig, zum Teil einseitig oder beiderseitig zugespitzte Rechtecke, zum Teil auch Rechtecke mit Einbuchtungen an beiden Enden. Manchmal kristallisierte es auch in Prismen und Schuppen. Schmelzpunkt unter Verkohlung bei 186°. Es gab die Nitrosoreaktion. Von dieser Verbindung, welche deutlich vom Salpetrigsäureester des Cholins und von der in der fünften Fraktion erhaltenen Verbindung abweicht, konnte nur die genannte kleine Menge erhalten werden.

0,2283 g gaben 0,0656 g Pt  
 0,1347 „ „ 0,0385 „ „  
 Ber.: 28,73 und 28,60 % Pt.

Die Auszüge, welche anfangs mit kaltem Wasser erhalten wurden, ergaben nur etwa 0,2 g unverändertes Cholin.

## II. Versuch.

Hier wurde Cholinchloroplatinat mit Salpetersäure, genau wie bei Versuch I beschrieben, behandelt, mit der Abweichung, daß das Eindampfen mit Salpetersäure fünfmal wiederholt wurde.

Die erste und zweite Fraktion. Die Chloroplatinate dieser beiden Fraktionen kristallisierten aus Wasser in Würfeln und kurzen Prismen, welche beim Umkristallisieren öfters in geriefte Plättchen und speerförmige kleine Kristalle übergeführt werden konnten. Das Doppelsalz war wasserfrei. Schmelzpunkt bei 208° unter Zersetzung.

0,1368 g gaben 0,0411 g Pt  
 0,1312 „ „ 0,0393 „ „  
 0,1724 „ „ 0,0515 „ „  
 Gef.: 29,97 %, 29,93 % und 29,88 % Pt.

Dieses Chloroplatinat unterscheidet sich somit deutlich von allen im ersten Versuch erhaltenen Verbindungen. Der Platingehalt (siehe aber Zusammenfassung) nähert sich demjenigen des Muscarins (Schmiedeberg und Harnack),  $(\text{ClN}[\text{CH}_3]_3\text{CH}_2\text{CH}[\text{OH}]_2)_2\text{PtCl}_4$ , welches 30,15 % verlangt.

Die dritte und vierte Fraktion. Hier kristallisierte das Doppelsalz aus Wasser in deutlichen, durchsichtigen 4- und 6seitigen Platten, welche im Vakuum über Schwefelsäure schnell verwittern, es unterscheidet sich in dieser Hinsicht vom Chloroplatinat der fünften Fraktion des ersten Versuches. Diese Verbindung gab die Nitrosoreaktion mit Diphenylamin und schmolz ohne Verkohlung bei  $204^\circ$ . Die Identität dieses Produktes konnte nicht ermittelt werden.

0,1463 g gaben 0,0414 g Pt  
 0,1130 „ „ 0,0320 „ „  
 Gef.: 28,30 % und 28,33 % Pt.

Die fünfte, sechste und siebente Fraktion. Diese bestanden aus Trimethylaminchloroplatinat.

0,1598 g gaben 0,0588 g Pt  
 0,1454 „ „ 0,0534 „ „  
 0,1216 „ „ 0,0448 „ „  
 Gef.: 36,81 %, 36,71 % und 36,92 % Pt.

### III. Versuch.

An dieser Stelle wurden 5 g Cholinchloroplatinat genau wie bei Versuch I mit Salpetersäure behandelt.

Die erste, zweite und dritte Fraktion. Diese lieferte ca. 3,4 g Doppelsalz vom Salpetrigsäureester des Cholins (siehe Versuch I, erste Fraktion).

Die vierte und fünfte Fraktion. Diese lieferten ca. 1,3 g eines Doppelsalzes, welches aus Wasser in eigenartigen Gebilden, welche genau wie Miniatur-Vogelfedern geformt waren, kristallisierte und bei wiederholtem Umkristallisieren jeweils dieselben eigenartigen Formen annahm. Das Doppelsalz schmolz unter Zersetzung bei  $207^\circ$  und



gab die Nitrosoreaktion mit Diphenylamin und Schwefelsäure deutlich.

|          |       |          |    |
|----------|-------|----------|----|
| 0,1711 g | gaben | 0,0568 g | Pt |
| 0,1881 „ | „     | 0,0625 „ | „  |
| 0,1566 „ | „     | 0,0556 „ | „  |

Gef.. 33,20 %, 33,24 % und 33,14 % Pt.

Der Platinbefund entspricht dem Salpetrigsäureester des Aminoäthylalkohols (siehe Zusammenfassung), welcher für  $(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO})_2\text{H}_2\text{PtCl}_6$  <sup>1)</sup> 33,10 % Pt verlangt. Die anfangs erhaltene alkoholische Extraktion lieferte dieselbe Verbindung wie beim ersten Versuch.

0,1088 g gaben 0,0313 g Pt, d. h. 28,77 % Pt.

#### IV. Versuch.

Hier wurde genau wie im ersten Versuch verfahren. Die ersten vier Fraktionen lieferten ausschließlich Salpetrigsäureester des Cholins (siehe Versuch I, erste Fraktion).

0,1789 g gaben 0,0417 g Pt, d. h. 28,87 % Pt.

Alle folgenden Fraktionen ergaben ausschließlich Trimethylamin <sup>2)</sup>).

0,1866 g gaben 0,0687 g Pt, d. h. 36,81 % Pt.

#### V. Versuch.

Hier wurde der Salpetrigsäureester des Cholins durch Einleitung nitroser Gase in eine Lösung von freiem Cholin in Chloroform erhalten. Beim Eindampfen bei niedriger Temperatur hinterließ die Lösung einen gelblichen Rückstand,

<sup>1)</sup> Versuche nach den üblichen Methoden, diese Nitrosoverbindung vergleichshalber darzustellen, führten leider nicht zu dem gewünschten Resultat. Es resultierten bloß undefinierbare verschmierte Produkte, darunter wahrscheinlich etwas Glykol.

<sup>2)</sup> Es ist auffällig, daß in diesem Versuch, welcher genau wie Versuche I und III ausgeführt wurde, nur die zwei genannten Verbindungen im Reaktionsprodukt vorhanden waren, während Versuche I und III doch noch weitere Verbindungen ergeben hatten. Diese auch noch sonst beobachtete Tatsache ist wohl darauf zurückzuführen, daß das Eindampfen auf dem Sandbade das Einhalten einer jeweils gleichen Temperatur ausschließt, und daß selbst diese Temperaturunterschiede die großen Abweichungen zwischen den Reaktionsprodukten bewirken können.

welcher mit verdünnter Salzsäure aufgenommen wurde und durch Filtration von etwas unlöslichen wachsartigen Bestandteilen befreit wurde. Das Chloroplatinat des Filtrates wurde fraktioniert kristallisiert.

Die ersten zwei Fraktionen (eine Ausbeute von etwa 10 % darstellend) bestanden aus dem Salpetrigsäureester des Cholins (siehe erste Fraktion des ersten Versuches).

0,1614 g gaben 0,0568 g Pt, d. h. 28,99 % Pt.

Alle folgenden Fraktionen lieferten das Chloroplatinat des unveränderten Cholins.

0,2800 g gaben 0,0885 g Pt

0,1207 „ „ 0,0381 „ „

Ber. für  $(\text{ClN}[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2\text{PtCl}_4$  31,65 % Pt.

Gef.: 31,62 % und 31,57 % Pt.

Die Ausbeute an Salpetrigsäureester des Cholins war nach dieser Methode in allen Fällen sehr gering.

### Zusammenfassung.

Die Befunde zeigen, daß bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Cholin-Chloroplatinat nach Schmiedeberg und Harnack nicht nur eine neue Verbindung entsteht, sondern daß das Reaktionsprodukt eine ganze Anzahl enthalten kann. Ferner, daß kleine, sogar unbeabsichtigte Abweichungen in der Ausführung der Reaktion ein anderes Reaktionsgemisch erzeugen, und schließlich, daß eine beabsichtigte Abweichung, selbst nur eine solche, wie Versuch II dieselbe darstellt, ein ganz anderes Hauptprodukt entstehen läßt.

Meistens allerdings, wenn die Vorschrift von Schmiedeberg und Harnack möglichst eingehalten wird (Versuche I, III, IV), entsteht in der Hauptsache der Salpetrigsäureester des Cholins, d. h. das „synthetische oder Pseudo-Muscarin“. 1 cm<sup>3</sup> Lösung vom Chloroplatinat, entsprechend 0,8 mg Chlorhydrat dieser Verbindung, arretierte das Froschherz (subkut. bei 38 g Frosch) diastolisch in 13 Minuten. Die Arretierung wurde durch Atropin momentan aufgehoben. Diese 0,8 mg erwiesen sich ferner als die Minimaldosis für voll-



ständigen Stillstand (nach Böhm und Honda loc. cit. 0,5 und 1,5 mg resp.).

Außer Trimethylamin wurde ein weiteres Produkt isoliert (fünfte Fraktion des ersten Versuches), welches eventl. mit Nitro-oxyäthyl-dimethylamin identisch sein kann. Diese Verbindung zeigte keine Herzwirkung am Frosch. 1 cm<sup>3</sup> Lösung des Chloroplatinats, entsprechend 1 mg Chlorhydrat der Verbindung, zeigte (subkut. 40 g Frosch) keine Wirkung außer einer ganz minimalen Verlangsamung, welche auch nur ganz vorübergehend war. Die sukzessive Gabe von 6 weiteren Milligrammen (jeweils 1 mg in Abständen von 10 Minuten) hatte auf das Herz keine wahrnehmbare Wirkung, während, wie schon vermerkt, weniger als 1 mg des Cholin-Salpetrigsäureesters vollständigen Stillstand des Herzens bewirkte.

Die alkoholischen Extrakte (Versuche I und III) ergaben ein weiteres Produkt. Der Platingehalt des Doppelsalzes war dem des Cholin-Salpetrigsäureesters sehr ähnlich, doch widersprachen Schmelzpunkt und Kristallform einer Identität. Über diese Verbindung konnte nichts Weiteres ermittelt werden.

Indem man von der Vorschrift von Schmiedeberg und Harnack in der durch Versuch II dargestellten Weise etwas abweicht, wurde die Bildung des Cholin-Salpetrigsäureesters praktisch umgangen und eine Verbindung erhalten (erste und zweite Fraktion), deren Platindoppelsalz einen sehr ähnlichen Platingehalt aufweist, wie Harnacks Muscarin-Formel  $(\text{OH})\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})_2$  es erfordert. Da hierbei der größte Teil des Cholins unter Bildung von Trimethylamin zerstört wurde, war die Ausbeute an genannter Base äußerst gering.

In der dritten und vierten Fraktion des zweiten Versuches wurde ein Platindoppelsalz erhalten, welches wiederum von allen bisherigen abweicht. Trotz großer Ähnlichkeit unterscheidet es sich im Platingehalt und in der Eigenschaft, daß die Kristalle leicht verwittern, vom Doppelsalz der ersten Fraktion von Versuch I. 1 cm<sup>3</sup> Lösung, enthaltend die 1 mg Chlorhydrat entsprechende Menge Chloroplatinat der Verbindung (subkut. bei 36 g Frosch), hatte auf die Schlagfrequenz des Herzens absolut keinen Einfluß, und zeigten auch vier

weitere Gaben von je 1 mg keinen Einfluß. Hingegen brachte 1 mg Cholin-Salpetrigsäureester dieses Herz sehr schnell zum vollständigen diastolischen Stillstand, somit bezeugend, daß in diesem Falle ein Antagonismus der Verbindung gegenüber der Herzwirkung des Cholinsalpetrigsäureesters nicht vorhanden ist.

Im fünften Versuch wurde gezeigt, daß Cholin-Salpetrigsäureester durch direkte Einwirkung von salpetrigen Gasen auf Cholin erhalten werden kann, jedoch in nur geringer Ausbeute.

Es werde ferner darauf hingewiesen, daß das Chloroplatinat der ersten und zweiten Fraktion vom zweiten Versuch, obwohl es hinsichtlich Plattingehalt mit dem Chloroplatinat des natürlichen Muscarins ziemlich übereinstimmt, schon wegen der abweichenden Kristallform<sup>1)</sup> nicht damit identisch sein kann (das Doppelsalz der natürlichen Base kristallisiert in Oktaedern)<sup>1)</sup>.

Die vierte und fünfte Fraktion des Versuches III ergab eine Verbindung, welche von allen bisher genannten abwich und auf Grund der eigenartigen pharmakologischen Wirkung, welche sie aufwies, von besonderem Interesse war. Im experimentellen Teil wurde darauf hingewiesen, daß diese Verbindung eventl. der Salpetrigsäureester des Aminoäthylalkohols,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}$ , sein könnte. Angesichts der Tatsache, daß Cholin sich durch Methylierung des Aminoäthylalkohols leicht bildet<sup>2)</sup>, scheint es naheliegend, daß eine Entmethylierung des Cholins bei der Salpetersäureeinwirkung stattfinden kann und somit der Aminoalkohol entstehen könnte. Die Identität konnte aber nicht bewiesen werden. 1 cm<sup>3</sup> Lösung, welche die 1 mg Chlorhydrat entsprechende Menge dieses Chloroplatinates enthielt, bewirkte (subkut. bei 41 g Frosch), daß nach einer halben Stunde das Herz allmählich von 40 auf 30 Schläge pro Minute verlangsamt worden war. Es wurden sukzessive 8 weitere Gaben von je 1 mg in Intervallen von 10—15 Minuten injiziert, doch wurde hierdurch bloß erreicht,

<sup>1)</sup> Nothnagel und Meyer loc. cit.

<sup>2)</sup> Trier, Diese Zeitschr. Bd. 80, S. 409 (1912).



daß die Herztätigkeit schließlich auf 24 Schläge pro Minute herabgedrückt worden war. Nun wurde versucht, dieses Herz durch die als ausreichend gefundene Gabe von 0,8 mg wirksamen Cholin-Salpetrigsäureesters zum Stillstand zu bringen, doch zeigte sich das unerwartete Resultat, daß das Herz bloß noch etwas langsamer schlug (16 pro Minute) und keinenfalls stillstand. Zwei weitere Gaben von je 0,8 mg drückten die Schlagzahl auf 12 pro Minute herab, und konnten zwei nun noch gegebene Gaben von je 0,8 mg an diesem Resultat nichts mehr ändern. Das Herz funktionierte somit trotz insgesamt 5,6 mg Cholin-Salpetrigsäureester mit einer Schlagzahl von 12 pro Minute weiter. Der beschriebene Versuch wurde mit praktisch denselben Resultaten wiederholt. Somit scheint es erwiesen, daß diese Verbindung eine der herzarretierenden Wirkung des Cholin-Salpetrigsäureesters antagonistische Wirkung besitzt, d. h. eine atropinähnliche Wirkung<sup>1)</sup>.

Überblickt man die chemischen und pharmakologischen Ergebnisse dieser Untersuchung, und insbesondere die letztgenannten Befunde, so darf man wohl behaupten, daß die verschiedenen Autoren, welche sich eingehend mit der pharmakologischen Untersuchung des „synthetischen Muscarins“ befaßten (u. a. Honda<sup>2)</sup>, Harmsen<sup>3)</sup>, Böhm<sup>4)</sup>, Fühner<sup>5)</sup>, Straub<sup>6)</sup>, Meyer<sup>7)</sup>, Walter<sup>8)</sup>, Schott<sup>9)</sup>), wohl zum großen Teil kein einheitliches Produkt verwandten, und es erklärt

<sup>1)</sup> Ob diese Verbindung auch in dem Sinne atropinähnlich wirkt, daß sie eine eingetretene Muscarinwirkung aufheben kann, soll in späteren Versuchen festgestellt werden. Zu einer diesbezüglichen und sonstigen weiteren Untersuchung reichte die Verbindung z. Zt. nicht aus.

<sup>2)</sup> Honda, AePP Bd. 65, S. 454 und Bd. 64, S. 72 (1911 und 1910).

<sup>3)</sup> Harmsen, AePP Bd. 50, S. 361.

<sup>4)</sup> Böhm, AePP Bd. 19, S. 87 (1885).

<sup>5)</sup> Fühner, AePP Bd. 59, S. 179 (1906); Bd. 61, S. 283.

<sup>6)</sup> Straub, Pflügers Arch. Bd. 119, S. 127 (1907); Bd. 110, S. 492 (1905).

<sup>7)</sup> Meyer, Ber. Bd. 26, S. 804 (1893); Arch. Pharm. Bd. 231, S. 261 (1893).

<sup>8)</sup> Walter, Pflügers Arch. Bd. 78, S. 597 (1899).

<sup>9)</sup> Schott, AePP Bd. 65, S. 239 (1911).

sich wohl auch hieraus, daß die Angaben über die zur Erzeugung des diastolischen Herzstillstandes erforderlichen Minimaldosen oft so stark voneinander abweichen. Denn es kann ja sogar vorkommen, daß das durch Oxydation von Cholin-Chloroplatinat mit Salpetersäure erhaltene Produkt nicht nur pharmakologisch inaktive Verbindungen enthalten kann (Versuch I, II), sondern sogar Verbindungen (Versuch III), welche antagonistisch, etwa atropinartig, wirken. Somit ergibt es sich, daß man oft Produkte erhalten kann, welche nur eine ganz minimale Herzwirkung zeigen. Nachträglich bestätigt dieses noch eine freundliche Mitteilung von F. Wünsche aus dem Laboratorium von M. Cloetta am Pharmakologischen Institut der hiesigen Universität, worin derselbe angibt, daß an Betracht der stark variierenden und zum Teil minimalen Herzwirkungen des so dargestellten „synthetischen Muscarins“ er zur Erzielung der gewünschten Wirkung bei pharmakologischen Versuchen zu der Substanz (Muscarin) zurückgreifen mußte, welche man aus dem Fliegenpilz selbst durch Extraktion erhält.

### Anhang.

Betreffend der Nitrosoreaktion mit Diphenylamin und Schwefelsäure, die in vorliegender Untersuchung des öfteren zur Anwendung kam, besagt eine kürzliche Publikation von Harvey<sup>1)</sup>, daß die relative Menge des an der Reaktion beteiligten Wassers von ausschlaggebender Wichtigkeit ist, und daß auch geringe Veränderungen dieses Faktors oft einen negativen Verlauf der Reaktion bewirken können. Auf die verschiedenen Chloroplatinate der vorliegenden Untersuchung angewendet, bestätigte mir die Reaktion die genannten Befunde Harveys, und erwies sich somit als geeignete Ausführungsweise für diese Doppelsalze. Einige Kristalle des Chloroplatinates werden in etwa 10 Tropfen Diphenylamin-Schwefelsäurelösung zerdrückt und verrührt. Die Mischung wird dann kurz schwach erwärmt. Nach dem Erkalten rührt man mit einem angefeuchteten (aber nicht tropfend

<sup>1)</sup> E. M. Harvey, Journ. Am. Chem. Soc. Bd. 42, S. 1245 (1920).



nassen) Glasstab. Das Rühren mit dem jeweils frisch angefeuchteten Glasstab wird wiederholt, bis die Färbung der Reaktion plötzlich erscheint. Man kann zeitweise beobachten, daß genanntes Rühren bzw. sukzessives Hinzufügen von minimalen Wassermengen, nachdem die Färbung einmal aufgetreten ist, dieselbe auch momentan wieder vernichten kann. Wenn in beschriebener Weise verfahren wird, so wird es jedoch kaum vorkommen, daß man die für das Entstehen der Färbung optimale Wasserkonzentration überschreitet, ohne die Reaktion beobachtet zu haben.