

Demgemäss habe ich wohl Anspruch, dieses Arbeitsfeld weiterhin für mich zu reserviren. Hätte Hr. Marino-Zucco, bevor er sich auf dieses Arbeitsgebiet begab, die Arbeiten von Nencki, von Gautier und Étard, sowie meine eben citirten Abhandlungen gelesen, so hätte er sich davon überzeugen können, dass die Ptomaine Selmi's nicht blos, wie er meint, Neurin sind.

### 283. Joseph Berlinerblau: Ueber Muscarin.

(Erste Mittheilung.)

(Eingegangen am 8. Mai; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

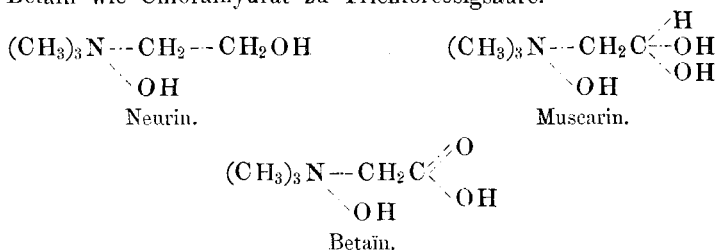
Schmiedeberg und Koppe<sup>1)</sup> haben aus dem Fliegenschwamm zuerst das von ihnen »Muscarin« benannte Alkaloid dargestellt. Durch die später gemeinschaftlich mit Harnack<sup>2)</sup> ausgeführten Untersuchungen des erstgenannten Autors wurden sowohl die Zusammensetzung des Muscarins, als auch dessen nahe Beziehungen zu dem Neurin festgestellt. Nach den genannten Autoren ist das ebenfalls im Fliegenschwamm vorkommende Amanitin, sowie das Sinkalin mit dem Neurin (Cholin),  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \left\langle \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{CH}_2 \dots \text{CH}_2\text{OH} \end{array} \right.$  identisch. Das Muscarin, dessen empirische Zusammensetzung gleich  $\text{C}_5\text{H}_{15}\text{NO}_3$  ermittelt wurde und das, ähnlich wie Neurin bei trockener Destillation Trimethylamin lieferte, unterscheidet sich darnach von dem letztern durch ein plus von einem Sauerstoffatom. Die nahen verwandschaftlichen Beziehungen des Muscarins zu Neurin haben endlich Schmiedeberg und Harnack, durch Ueberführung des letzteren in das erstere mittelst Oxydation, nachgewiesen. Sowohl das Chlorid des Neurins, wie auch dessen Platindoppelsalz mit conc. Salpetersäure gekocht werden zu einer, um einen Sauerstoff reicheren Base oxydirt, die nach ihrer Zusammensetzung, so wie ihren chemischen und namentlich physiologischen Eigenschaften, als identisch mit dem Fliegenschwammalkaloid erkannt wurde. Leider verläuft die Oxydation nicht ganz glatt und ist die vollkommene Trennung der Oxydationsbase von dem unveränderten Neurin schwierig. Da das Muscarin wegen seiner exquisit herzlähmenden Wirkung bei physiologischen Versuchen vielfach angewendet wird und grade die Schwierigkeit in der Beschaffung des reinen

<sup>1)</sup> Leipzig 1869.

<sup>2)</sup> Arch. für experim. Path. und Pharmak. Bd. 4, 1875 und Bd. 5, 1876.

Alkaloides, dasselbe kostspielig machte, war es wünschenswerth durch Auffindung einer vortheilhafteren Darstellungsmethode dem Uebelstand abzuhelfen.

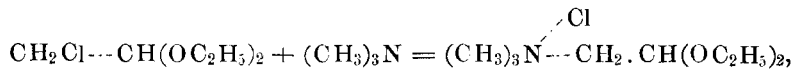
Nach Schmiedeberg ist das Muscarin gleich wie das Cholin eine Trimethylammoniumbase, da es beim Erhitzen Trimethylamin liefert und durch Reduktion in das Neurin zurückverwandelt wird. Er nimmt ferner an, dass die Oxydation des Neurins sich an demselben Kohlenstoff vollzieht, an dem sich das Hydroxyl befindet und folglich im Muscarin die beiden Sauerstoffatome mit demselben Kohlenstoffatom verbunden sind. Diese Base würde sich demnach einerseits zu Neurin verhalten, wie Chloralhydrat zu Trichloräthylalkohol, und andererseits zu Betain wie Chloralhydrat zu Trichloressigsäure.



Aldehydhydrate existiren allerdings als beständige Körper nur dann, wenn sie elektronegative Gruppen im Molekül enthalten, wie grade Chloralhydrat oder z. B. Glyoxylsäure, wesshalb auch die Constitutionsformel des Muscarins von Schmiedeberg, wenn auch wahrscheinlich, so doch keineswegs als erwiesen anzusehen ist.

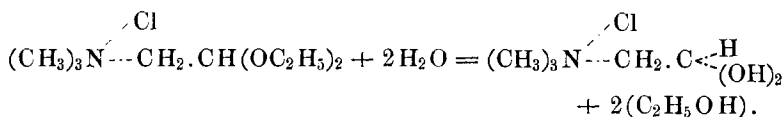
Unter der Voraussetzung der Richtigkeit dieser Strukturformel, habe ich auf einem ganz andren Wege eine Synthese des Muscarins zu realisiren versucht.

Paternò und Mazzara<sup>1)</sup> machten die Beobachtung, dass durch Kochen des Bichloräthers mit Alkohol das schon früher von Lieben (aus Natriumalkoholat und Bichloräther) erhaltene Monochloracetal in reichlichen Mengen entsteht. Dieser leicht zugängliche Körper schien mir für die Synthese des Muscarins besonders geeignet zu sein. Es war zu erwarten, dass durch Einwirkung von Monochloracetal auf Trimethylamin zunächst das Chlorid der Ammoniumbase entstehen würde:



welche durch Verseifung mit Alkalien Muscarin liefern müsste, entsprechend der Gleichung:

<sup>1)</sup> Gazz. Chim. III, 245.



Käuflicher Bichloräther von Kahlbaum wurde nach der Vorschrift von Paternò und Mazzara durch Kochen mit doppeltem Volumen absoluten Alkohols in Monochloracetal übergeführt und das Rohprodukt, nach der Entfernung von gebildeter Salzsäure, wiederholt fractionirt destillirt. Der zwischen 155—158° übergehende Antheil wurde besonders gesammelt. Reines salzsaures Trimethylamin ist ebenfalls von Kahlbaum bezogen worden und daraus mittelst Alkali die freie Base dargestellt. Letztere wurde entweder in langen Einschmelzröhren unter guter Kühlung condensirt oder in Alkohol aufgefangen. Das Monochloracetal habe ich mit einem Ueberschuss von Trimethylamin entweder für sich oder in alkoholischer Lösung in ein Rohr eingeschlossen und auf 100—120° erhitzt. Ueber 130° fängt eine tiefergehende Zersetzung an, indem sich bräunliche Produkte ausscheiden. Das Erhitzen musste, namentlich bei Anwendung von trockenem Trimethylamin 3—4 Tage fortgesetzt werden. Es schieden sich in diesem Falle nach und nach kleine weisse Krystalle aus, deren Menge nach dem Erkalten noch zunahm. Beim Oeffnen des Rohrs stellte sich nur ein geringer Druck ein, der von der Spannung des trocknen Trimethylamins herrührte. Bei Anwendung von alkoholischer Lösung war kein Druck vorhanden. Der Rohrinhalt wurde in beiden Fällen zur Entfernung des überschüssigen Monochloracetals und Trimethylamins mit wenig Wasserdampf destillirt. Das Destillat ist dann zur neuen Darstellung wiederum in Einschmelzröhren erhitzt worden. Der braun gefärbte wässerige Rückstand enthielt neben einer neuen Base auch kleine Mengen von salzsaurem Trimethylamin, dessen Entfernung am besten dadurch geschieht, dass man die Flüssigkeit mit frisch gefälltem feuchten Silberoxyd auf dem Wasserbade bis zum völligen Verschwinden des Geruchs nach Trimethylamin digerirt.

Die filtrirte Lösung der Base, die an der Luft stark Kohlensäure anzieht, wurde mit Salzsäure übersättigt und auf dem Wasserbade bis zur Sirupconsistenz eingedampft. Eine Krystallisation erfolgt erst, wenn man diesen Rückstand mehrere Tage im Exsiccator über Schwefelsäure stehen lässt. Es sind dies äusserst zerfliessliche, farblose Nadeln. Mit Platinchlorid erhält man eine Fällung, welche beim Umkrystallisiren zwei Arten von Krystallformen unter dem Mikroskop zeigt: sechsseitige Tafeln und Octaëder. Die einen von den andern zu trennen gelingt durch partielle Fällung. Der erste Theil besteht alsdann aus Octaëdern, während der letzte vorwiegend rhombische Blätter aufweist. Bei gleicher Behandlung der Destillate von der ersten Einwirkung erhält man mit Platinchlorid fast ausschliesslich rhombische

Krystalle. Dieselben sind schwer löslich in kaltem Wasser und lassen sich aus heissem gut umkrystallisiren. Bei langsamem Auskrystallisiren entstehen makroskopische rhombische Säulen und Blätter von tief orangengelber Farbe. Sie enthalten kein Krystallwasser und können ohne Zersetzung und Gewichtsverlust bei 110° getrocknet werden. Die Analysen dieses Platindoppelsalzes ergaben folgende Zahlen:

I. 0.314 g Substanz hinterliessen nach dem Glühen im Porcellantiegel 0.082 Pt,

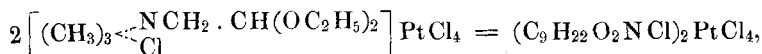
0.2662 g Substanz hinterliessen nach dem Glühen im Porcellantiegel 0.0697 Pt.

In beiden Fällen Pt = 26.1 pCt.

II. 0.2505 g Substanz ergaben 0.1330 H<sub>2</sub>O = 5.8 pCt. H und 0.2567 CO<sub>2</sub> = 27.94 pCt. C.

III. 0.4372 g Substanz lieferten 15.2 ccm N bei 707 mm Bar. und 13° C = 3.85 pCt. N.

Diese Zahlen stimmen auf das Platindoppelsalz des Additionsproduktes von Monochloracetal und Trimethylamin:



denn diese verlangt:

C 28.3 pCt.; H 5.76 pCt.; N 3.67 pCt.; Pt 25.95 pCt.

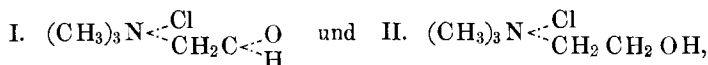
Das Goldsalz wurde auch dargestellt. Dasselbe krystallisirt ebenfalls rhombisch, hauptsächlich in citronengelben Nadeln, und ist noch schwerer löslich in Wasser als das Platinsalz; in Alkohol ist es leichter löslich und kann deshalb gut aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt werden. Ich habe mich mit einer Goldbestimmung begnügt, welche 37.9 pCt. Gold ergab; die Theorie für C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>NCl . AuCl<sub>3</sub> erfordert 38.1 pCt. Gold.

Es ergibt sich hieraus, dass in der That die Einwirkung von Monochloracetal auf Trimethylamin in dem von mir erwarteten Sinne verlaufen ist, und unter der Voraussetzung, dass die Schmiedeberg'sche Strukturformel des Muscarins richtig sei, ist die von mir erhaltene Base der neutrale Aethyläther desselben.

Oben wurde bemerkt, dass neben dem, im rhombischen System krystallisirenden Platindoppelsalz des Muscarinäthers, noch ein zweites von tesseraler Krystallform erhalten wurde. Dasselbe habe ich zur Analyse durch wiederholtes Umkrystallisiren aus wässrigem Alkohol rein erhalten. Es bestand nur aus Octaëdern, Tetraëdern, sowie aus Durchkreuzungszwillingen. Dieses Chloroplatinat enthält kein Krystallwasser. Die Analysen des über Schwefelsäure oder bei 110° getrockneten Präparates ergaben folgende Zahlen:

- I. 0.249 g Substanz enthielten 0.0807 Pt = 32.4 pCt. Pt,  
 0.4926 g » » 0.1583 » = 32.1 » »  
 0.2831 g » » 0.0911 » = 32.1 » » .
- II. 0.2727 g » lieferten 0.1185 H<sub>2</sub>O und 0.1988 C O<sub>2</sub>  
 = 4.8 pCt. H und 19.9 pCt. C,  
 0.2706 g Substanz lieferten 0.1140 H<sub>2</sub>O und 0.191 pCt. C  
 = 4.6 pCt. H und 19.2 pCt. C.

Aus den vorstehenden Zahlen lassen sich Formeln für die Chloride zweier Basen berechnen:



wovon also die letztere sich von der ersteren durch ein Plus von zwei Wasserstoffen unterscheidet.

Berechnet für			
2	[	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N	PtCl <sub>4</sub>
		$\begin{array}{l} \text{Cl} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \cdot \text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \end{array}$	2
		$\begin{array}{l} \text{Cl} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	PtCl <sub>4</sub>
		C    19.6	19.5 pCt.
		H    3.92	4.5 »
		Pt   32.00	31.5 »

Gefunden im Mittel

C	19.55 pCt.
H	4.7 »
Pt	32.3 »

Die Formel I. ist die einer Aldehydammoniumbase, sie entspricht dem Muscarin minus Hydratwasser. Die Formel II. ist die des Neurins. Obgleich nun der gefundene Wasserstoffgehalt mehr mit der Formel des letzteren übereinstimmt, so glaube ich als sicher annehmen zu können, das die wirkliche Zusammensetzung des neuen Körpers durch die Formel  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$  ausgedrückt wird und nur

vielleicht eine Verunreinigung desselben durch Muscarinäther den Wasserstoff erhöht. Das Chlorplatinat des Neurins krystallirt in rhombischen Tafeln, während das Platinsalz dieser Base stets in regulärem System erhalten wurde. Sodann wird die Base, wie ich mich überzeugt habe, durch Verseifen des Muscarinäthers mit Barythydrat erhalten. Freie Muscarinätherbase, durch Digestion des reinen Chlorides mit feuchtem Silberoxyd erhalten, wurde mit überschüssigem Baryumhydroxyd in wässriger Lösung etwa 1/2 Stunde gekocht, hierauf der Baryt mittelst Kohlensäure gefällt, das Filtrat mit Salzsäure versetzt und bis zum Syrup eingedampft. Nach mehrtägigem Stehen über Schwefelsäure im Exsiccator krystallisirte das Salz in weissen,

spiessigen, sehr leicht zerfliesslichen Nadeln, welche mit Platinchlorid nur octaëdrische Formen lieferten. Die Löslichkeit, sowie die gelbe Farbe dieses Doppelsalzes stimmte mit dem vorhin beschriebenen überein. Dieses Chlorplatinat enthielt 4.6 pCt. Stickstoff. Die Theorie verlangt 4.58 pCt. Stickstoff. Diazobenzolsulfosäure, welche nach den Versuchen von Pentzold und Fischer<sup>1)</sup> und neuerdings von Dr. Petri<sup>2)</sup> fast mit allen Aldehyden intensive Farbenreaktionen zeigt, erzeugt auch in Lösungen, welche nur geringe Mengen dieser Base enthalten, ebenfalls eine hellrothe Färbung, die beim Stehen an Intensität allmählich zunimmt. Auch durch das neuerdings von Fischer als Reagens auf Aldehyde empfohlene Phenylhydrazin wird in der Lösung der Base ein geringer Niederschlag hervorgebracht.

Vor allem ist es aber die physiologische Wirkung der Base, wodurch sie sich von Neurin wesentlich unterscheidet. Während letzteres nur schwach giftige Eigenschaften zeigt, hat die von mir erhaltene Base schon in ganz minimalen Dosen eine exquisit die Thätigkeit des Herzens lähmende Wirkung. Hr. Prof. Luchsinger hierselbst hatte sowohl über die Wirkung des Muscarinäthers wie der Aldehydbase toxikologische Versuche angestellt und wird dieselben ausführlicher in Pflüger's Archiv für Physiologie beschreiben. Nach seinen Beobachtungen ist die Wirkung der beiden von mir erhaltenen Basen qualitativ fast vollständig mit der Wirkung des natürlichen Muscarins übereinstimmend, nur wirkt der Aether bedeutend schwächer. Dosen von 1 — 1½ cg des letzteren bewirken am Froschherzen in der Zeit von 1 — 2 Stunden den charakteristischen Herzstillstand, während dessen äussere Reize noch Pulsationen erzeugten. Später erfolgte eine vollständige Unerregbarkeit des Herzens, durch Atropin aber konnte die Herzthätigkeit von Neuem hervorgerufen werden. — Die Aldehydbase wirkte viel schneller und in bedeutend kleineren Dosen. 5 mg des Chlorids bewirkten beim Frosch nach circa ½ Stunde vollkommenen Herzstillstand. Bei Meerschweinchen trat ausserdem eine Verstärkung der verschiedenen Secretionen, namentlich der Thränen, und Speichelsecretion auf, sodann beschleunigte Peristaltik. Der Tod erfolgte unter fibrilären Zuckungen der Skelettmuskeln. Darnach ist die Wirkung der Base mit der des natürlichen Muscarins übereinstimmend.

Ich beabsichtige, durch Zersetzung des Muscarinäthers mittelst Baryt die neue Base in grösseren Mengen darzustellen, zunächst, um ihre Zusammensetzung endgültig festzustellen, sodann aber auch ihr Verhalten sowohl gegen Oxydations-, als Reduktionsmittel zu untersuchen; zumal sowohl in chemischer wie in physiologischer Hinsicht

1) Diese Berichte XVI, 657.

2) Zeitschr. für physiol. Chem. 1884, S. 291.

die Untersuchung solcher basischen Verbindungen, die in ihrem Molekül die unveränderte Aldehydgruppe enthalten, jetzt von besonderem Interesse ist. Vielleicht, dass durch Einwirkung von Monochloraldehyd auf Trimethylamin die gleiche Base erhältlich ist. Es ist dann zu erwarten, dass die Constitutionsformel des natürlichen Muscarins endgültig festgestellt sein wird.

Professor Nencki's Laboratorium in Bern.

---

#### 284. J. A. Newlands: Zur Geschichte des periodischen Gesetzes.

(Eingegangen am 30. April; mitgeteilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Mit Bezug auf die Mittheilung des Herrn D. Mendelejeff »Zur Geschichte des periodischen Gesetzes« (diese Berichte XIII, 1796) möchte ich mir erlauben, wenn auch etwas nachträglich, an meine Arbeiten auf diesem Gebiet zu erinnern. Die meisten von diesen Arbeiten erschienen in den älteren Bänden von den »Londoner Chemical News«, dürften also den deutschen Chemikern nicht allgemein zugänglich sein.

Da ich der Erste war, der dieses Gesetz, und zwar vor mehr als 19 Jahren, veröffentlichte, so fühle ich mich veranlasst, meine Priorität hervorzuheben. Dass die beiden berühmten Gelehrten, Herr Mendelejeff und Herr Lothar Meyer, viele Verdienste um die weitere Entwicklung des periodischen Gesetzes haben, wird Jedermann anerkennen; aber mit dieser Anerkennung wird keineswegs zugegeben, dass irgend Einer von ihnen das Gesetz zuerst entdeckt hat. Es ist nicht mehr als billig und liegt im Interesse aller wahren Forschung, sei dieselbe praktisch oder theoretisch, dass dem Urheber einer Entdeckung das Verdienst seiner Arbeit zukomme.

Ich möchte hier einige Auszüge aus meinen verschiedenen Abhandlungen geben, die lange vorher erschienen, ehe Herr Mendelejeff überhaupt etwas über diesen Gegenstand veröffentlichte.<sup>1)</sup> Erklärend muss ich aber zuerst bemerken, dass in den bis 1866 erschienenen Mittheilungen das Wort »Aequivalent« als gleichbedeutend mit »Atom« vorkommt, wobei ich stets die Cannizzaro'schen Atomgewichte an-

---

<sup>1)</sup> Herrn Mendelejeff's erste diesbezügliche Mittheilung wurde bekanntlich in der am 18. März 1869 stattgehabten Sitzung der russischen chemischen Gesellschaft gemacht.