

13. Nachweis der Hydroxylgruppe. *Acetylierung*: 0,715 mg Muscarinchlorid wurden im HV. bei 40° getrocknet und mit 0,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Das Chlorid ging allmählich in Lösung. Nach 2 Std. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde noch 2 Std. auf 55° erhitzt. Hierauf bliesen wir das überschüssige Essigsäureanhydrid mit trockenem Stickstoff ab und erwärmten den Rückstand noch 2 Std. im HV. auf 40°. Das farblose Harz wurde in 0,750 ml Methanol gelöst und papierchromatographisch untersucht (Lmg. 14, Jod). Siehe Fig. 8. Das Acetylderivat reagierte mit Jod sehr viel intensiver. Die sepiafarbenen Flecke waren auch länger haltbar als beim Muscarin.

Verseifung: 0,117 ml der methanolischen Lösung des Acetylderivates wurden mit 0,077 ml 0,05-n. NaOH versetzt und 1 Std. bei 80° gehalten. Darauf gab man 0,080 ml 0,05-n. HCl zu und dampfte unter Stickstoff zur Trockene. Der Rückstand wurde in 0,117 ml Methanol gelöst und papierchromatographisch untersucht (siehe Fig. 8).

Zusammenfassung.

Aus Fliegenpilzen wurde das quaternäre Alkaloid Muscarin in reiner, kristallisierter Form isoliert (Chlorid, Chloroaurat, Reineckat). Analysen führten zur Formel $C_9H_{20}O_2N^+$. Die Strukturen I und II wurden durch Abbaueversuche überprüft und widerlegt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

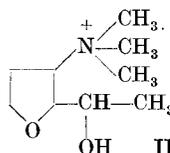
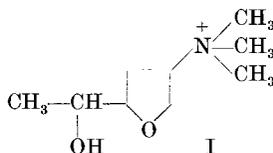
123. Zur Konstitution des Muscarins.

3. Mitteilung über Muscarin¹⁾

von C. H. Eugster.

(28. III. 56.)

In der vorangehenden Mitteilung beschrieben wir die Gewinnung des reinen Muscarinchlorides aus Fliegenpilzen sowie Reaktionen, welche die bisher angenommenen Konstitutionsformeln widerlegten. Hier soll nun über Abbaueversuche berichtet werden, welche wegen der Kostbarkeit des Muscarins zwar im Mikromaßstab, d. h. meist ohne Kontrolle durch quantitative Analysen durchgeführt werden mussten, und die deshalb für Schlussfolgerungen nicht die gewohnte Sicherheit bieten, aus denen wir aber trotzdem auf Grund einer grösseren Zahl von vergleichenden Untersuchungen an Modellsubstanzen mit guten Gründen glauben schliessen zu dürfen, dass dem Muscarin die Struktur eines Trimethyl-[2-(α -hydroxyäthyl)-tetrahydro-furyl-(4)]-ammonium-Salzes (I) oder, etwas weniger wahrscheinlich, eines Trimethyl-[2-(α -hydroxyäthyl)-tetrahydro-furyl-(3)]-ammonium-Salzes (II) zukomme.



¹⁾ 2. Mitteilung, Helv. **39**, 1002 (1956).

Nachweis der quartären Trimethylammoniumgruppe.

Muscarinchlorid lässt sich im Hochvakuum leicht und in sehr guter Ausbeute in Methylchlorid und Normuscarin spalten. Normuscarin ist eine farblose, sehr hygroskopische Base, welche aber, wenn sie im Hochvakuum aufbewahrt wird, durchkristallisiert. Ihr ebenfalls kristallisiertes Hydrochlorid (Smp. 144–145°) ist äusserst hygroskopisch, lässt sich aber im Vakuum unzersetzt sublimieren. Es zeigt im Froschtest praktisch keine Muscarinwirkung mehr. Quaternisierung der Normuscarinbase mit Methyljodid gibt das kristallisierte Muscarinjodid, woraus mit Silberchlorid das Muscarinchlorid wieder hergestellt wurde. Dieses war sowohl bezüglich Schmelzpunkt und Rf-Wert in verschiedenen Lösungsmitteln, wie auch im biologischen Verhalten vom ursprünglichen Muscarin nicht zu unterscheiden. Dasselbe gilt auch von dem daraus hergestellten Tetrachloroaurat. Es ist somit bewiesen, dass bei der Pyrolyse des Muscarinchlorides keine weitere Veränderung in der Molekel eintritt.

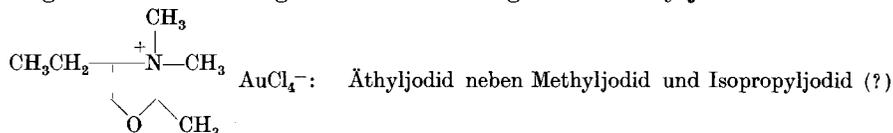
Bei der N-Alkylbestimmung nach *Herzig-Meyer* spaltete Muscarin leicht die 3 CH₃-Gruppen entsprechende Menge Methyljodid ab. Das Resultat war uns deshalb überraschend, weil in Parallelversuchen an Cholinchlorid und verwandten Ammoniumverbindungen mit 3 N-Methylgruppen die Entalkylierung unter gleichen Bedingungen kaum vollständig gelang. Unsere Vermutung, dass nicht reines Methyljodid aus der Muscarinmolekel abgespalten werde und somit das Resultat 3 N-Methylgruppen nur vortäusche, konnte durch Untersuchung der Reaktionsprodukte scheinbar bestätigt werden: Die flüchtigen Alkyljodide wurden in gekühlter, ätherischer Trimethylaminlösung aufgefangen und nach vollendeter Umwandlung in die quartären Salze diese mit Äthanol nach *R. Willstätter & M. Utzinger*²⁾ getrennt. Die löslicheren Alkyltrimethylammoniumjodide wurden vom Tetramethylammoniumjodid grossteils befreit und nach Umwandlung in die Chloride papierchromatographisch aufgetrennt und nachgewiesen (siehe exp. Teil).

Im Falle des Muscarins liess sich auf diese Weise wenig Äthyljodid neben sehr viel Methyljodid feststellen. Die naheliegende Annahme, dass im Muscarin eine N-Äthylgruppe enthalten sei, welche anfänglich gestützt wurde durch Analysen an einer Base, welche durch Pyrolyse des Muscarinhydroxyds erhalten worden war, liess sich aber nicht bestätigen; denn Normuscarin, das ja eine Methylgruppe weniger als Muscarin besitzt, gab bei der quantitativen N-Alkylbestimmung nach *Vieböck-Brecher* eine zwei Alkylgruppen entsprechende Menge Jod, so dass eine N-Äthylgruppe mit Sicherheit ausgeschlossen werden darf. Somit ist das Vorliegen einer Trimethylammoniumgruppe bewiesen und das qualitativ aufgefundene Äthyl-

²⁾ *R. Willstätter & M. Utzinger*, Liebigs Ann. Chem. **382**, 149 (1911).

jodid musste einer anderen Gruppierung entstammen. Der direkte Nachweis des Trimethylamins gelang uns im *Hofmann*'schen Abbau nicht: Verkochen des Muscarinhydroxyds verändert die Base kaum, und Pyrolyse führt unter Methanolabspaltung zum bekannten Normuscarin. Erst in der Kalischmelze wird Trimethylamin abgespalten, welches wir aber anfangs im Gemisch der flüchtigen Basen nicht identifizieren konnten (vgl. die Bemerkung von *H. King*³⁾, dass bei der Behandlung des Muscarins mit starkem Alkali ein basischer Geruch auftrete, der aber kein reiner Trimethylamingeruch sei). Erst nach Überführung in die Hydrochloride und Sublimation im Hochvakuum liess sich Trimethylamin abtrennen und als Reineckat mit Sicherheit identifizieren (Smp. 266–267°). Die Smp. der anderen einfachen Aminreineckate liegen meist beträchtlich tiefer; vgl. die Tab. 4 im exp. Teil. Nun kann man allerdings die Bildung von Trimethylamin unter den rohen Bedingungen der Kalischmelze nicht als Beweis für das ursprüngliche Vorliegen einer Trimethylammoniumgruppierung werten; denn es treten bei dieser Methode bisweilen unerwartete Aufspaltungen ein. Dies sei belegt durch die folgenden Beispiele, bei denen die flüchtigen Abbauamine mit Methyljodid in Äther quaternisiert und als Chloride papierchromatographisch getrennt wurden. Vgl. Tab. 1 und exp. Teil. (Die Substanzen K, L, M sind zum Vergleich mitaufgeführt.)

Die Methode erfasst nur die quartären Verbindungen. Das in allen Versuchen nachweisbare Tetramethylammoniumchlorid braucht nun allerdings nicht unbedingt von Trimethylamin herzustammen, sondern könnte eventuell auch aus Methylamin durch eine Weitermethylierung gebildet worden sein. Beim Muscarin ist jedoch das Vorliegen von Trimethylamin unter den Spaltbasen bewiesen worden. Offensichtlich verlaufen unter den Bedingungen der Kalischmelze sowohl Oxydations- wie auch Reduktionsprozesse. Es sei in diesem Zusammenhang auf eine Arbeit von *Runge et al.*⁴⁾ hingewiesen, in der die Kalischmelze von Tetrahydro-furanen untersucht worden ist. – Bemerkenswert ist auf jeden Fall das Auftreten von Äthyltrimethylammoniumchlorid in allen Fällen, wo zwischen O und N zwei C-Atome eingeschoben sind. Dieses Fragment lässt sich auch unter den Alkyljodiden des *Herzig-Meyer*-Abbaus erfassen⁵⁾; so ergaben die folgenden Verbindungen deutliche Mengen von Äthyljodid:



³⁾ *H. King*, J. chem. Soc. **1922**, 1743.

⁴⁾ *F. Runge, R. Hüter & H.-D. Wulf*, Chem. Ber. **87**, 1430 (1954).

⁵⁾ Über die Bildung von Äthyljodid aus Colamin bei der *Herzig-Meyer*'schen Alkylbestimmung siehe *G. Trier*, Z. physiol. Chem. **85**, 383 (1913).

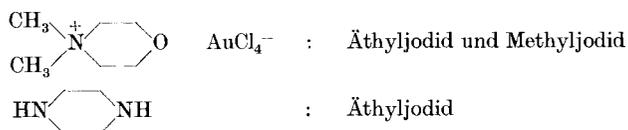


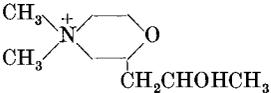
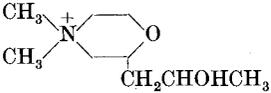
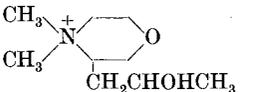
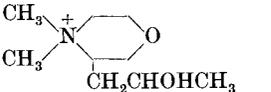
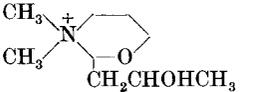
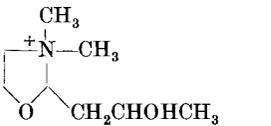
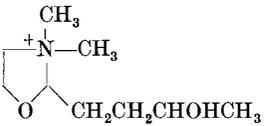
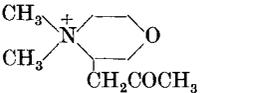
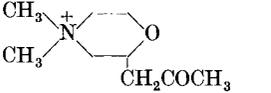
Tabelle 1.

	Abgebaute Substanzen	Gefundene Rf-Werte		
		Tetramethylammoniumchlorid	Trimethyläthylammoniumchlorid	Höhere Alkyltrimethylammoniumchloride
A	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0,16		
B	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	0,15	0,23	
C	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	0,16		0,48 (Benzyl-)
D	$\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}-\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$	0,16	0,22	0,27 (Diäthyl-?)
E	Muscarin	0,17	0,24	(0,29) 0,38
F	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}-\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$	0,16	0,23	0,31 0,38
G	$\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}-\text{C}_4\text{H}_8\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0,16	0,21	0,41 (Butyl-?) 0,55 (Pentyl-?)
H	$\text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}-\text{C}_4\text{H}_8\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3$	0,16	0,21	0,32 (Propyl-) 0,38
J	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{N}^+}}}$	0,16		
K	$(\text{CH}_3)_4\text{N}^+ \text{Cl}^-$	0,17		
L	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2\text{CH}_3 \text{Cl}^-$		0,23	
M	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \text{Cl}^-$			0,34

Quantitativ fielen die gebildeten Mengen Alkyljodide aber kaum ins Gewicht, wie Versuche an Substanzen mit solchen „potentiellen Äthylgruppen“ zeigten, z. B. Substanzen E, F und L der Tab. 2. In keinem Falle wurde mehr als die erwartete Menge Alkyljodid gefunden. Die früher erwähnte Bildung von Äthyljodid am Muscarinchlorid bei der N-Alkylbestimmung ist vermutlich auf eine andere Gruppierung zurückzuführen.

Tabelle 2.

Spektrophotometrisch festgestellte Jodoformausbeuten nach Oxydation mit Hypojodit:

A	Muscarinchlorid				$\left\{ \begin{array}{l} 1,5\% \\ 2,9 \end{array} \right.$
B	Muscarinaurat				2,2
C	„Ketomuscarinchlorid“				6,6
D		Cl ⁻	Racemat a		$\left\{ \begin{array}{l} 1,6 \\ 2,1 \end{array} \right.$
E		AuCl ₄ ⁻			2,3
F		Cl ⁻	Racemat b		2,3
G		Cl ⁻	Racemat a		$\left\{ \begin{array}{l} 5,0 \\ 7,5 \end{array} \right.$
H	dasselbe nach Oxydation mit t-Butylhypochlorit				10,0
J		Cl ⁻	Racemat b		$\left\{ \begin{array}{l} 5,5 \\ 7,5 \end{array} \right.$
K	dasselbe nach Oxydation mit t-Butylhypochlorit				23
L		AuCl ₄ ⁻			$\left\{ \begin{array}{l} \text{Racemat a} \\ \text{Racemat b} \end{array} \right. \begin{array}{l} 6,4 \\ 12,4 \end{array}$
M					
N		AuCl ₄ ⁻	Racemat a		7,5
O		AuCl ₄ ⁻	Racemat a		7,6
P		Cl ⁻			44
Q		AuCl ₄ ⁻			57
R		Pikrat ⁻			31

Die Funktion der Sauerstoffatome.

Die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe im Muscarin wurde in der vorhergehenden Arbeit durch einen Mikroacetylierungsversuch bewiesen. Mono-O-acetylmuscarinchlorid, das nun in etwas grösserer Menge durch Lösen von Muscarinchlorid in heissem Essigsäure-

anhydrid hergestellt wurde, ist eine sehr hygroskopische Substanz, welche beim Erwärmen im Hochvakuum auf ca. 70° kristallin erhalten werden kann. Erhitzt man höher (auf ca. 200–220°), so tritt wiederum Abspaltung von Methylchlorid ein und Mono-O-acetylnormuscarin destilliert als farbloses Öl über. Es geht aus diesem Versuch jedenfalls hervor, dass die OH-Gruppe im Muscarin recht fest haftet.

Die OH-Gruppe lässt sich auch in den Infrarotspektren erkennen: OH-Valenzschwingung im Muscarintetrachloroaurat bei 3390 cm⁻¹ (Nujol)

Muscarinchlorid	{	3356 cm ⁻¹	(Nujol)
		ca. 3100 cm ⁻¹	
Normuscarin	{	3610 cm ⁻¹	(CCl ₄)
		ca. 3185 cm ⁻¹	

Verdünnungsreihen ergaben, dass im Normuscarin sehr wahrscheinlich keine innermolekulare Wasserstoffbrücke vorkommt.

Die glatte Bildung von 1 Mol Essigsäure bei der Chromsäureoxydation des Muscarins liess vermuten, dass die nachgewiesene OH-Gruppe in einer CH₃CHOH-Seitenkette angeordnet sein dürfte. Bei der Oxydation mit Hypojodit bildeten sich jedoch nur geringe Mengen von Jodoform. Gleiches Verhalten zeigten allerdings auch andere quaternäre Verbindungen mit hydroxylierter Seitenkette. Siehe Tab. 2.

Die Jodoformausbeuten nach dieser Methode (spektrophotometrisch nach *S. dal Nogare et al.*⁶⁾) sind offensichtlich sehr stark strukturabhängig. Gute Ausbeuten lieferten nur die Methylketone. Tatsächlich liess sich beim Muscarin die Jodoformausbeute wesentlich verbessern, wenn die OH-Gruppe durch längeres Einwirken von t-Butylhypochlorit zum Keton oxydiert worden war⁷⁾. (Versuche mit anderen Oxydationsmitteln verliefen in den Mikroansätzen negativ.)

Damit ist für die Muscarinmolekel die CH₃CHOH-Seitenkette wahrscheinlich gemacht. Der Rest der C-Atome ist folglich so anzuordnen, dass keine weitere C-Alkylgruppe auftritt. In diesem Rest ist auch das zweite Sauerstoffatom enthalten, welches nach den bisher genannten Untersuchungen weder in einer Alkohol- (Normuscarin enthält nur ein nach *Zerewitinoff* nachweisbares aktives H), Carbonyl-, Carboxyl-, Aminoxyd- oder Alkyläther-Gruppierung vorliegen kann. Es ist daher offenbar in einer cyclischen Äthergruppierung angeordnet; denn nach der Summenformel und nach seiner gesättigten Natur muss Muscarin einen Ring enthalten.

Es wurden in der Folge verschiedene Versuche unternommen, um durch Entfernung der OH-Gruppe aus dem Muscarin zu einem Desoxymuscarin zu gelangen. Schon erwähnt wurden die Pyrolyseversuche am Acetylmuscarin. Bei der Tosylierung mit Toluolsulfochlorid in Pyridin entstand ein amorphes, wohl nicht einheitliches

⁶⁾ *Stephen dal Nogare, T. O. Norris & J. Mitchell*, *Analyt. Chemistry* **23**, 1473 (1951).

⁷⁾ *C. A. Grob & H. J. Schmid*, *Helv.* **36**, 1763 (1953).

Produkt, dessen Reduktion mit LiAlH_4 ⁸⁾ zu keiner fassbaren Verbindung führte. Hingegen konnte nach Einwirkung von PBr_3 auf Muscarin und nach Reinigung der Reaktionsprodukte über das Reineckat ein Gemisch von Bromiden erhalten werden, welches sich präparativ an einer kleinen Cellulosesäule auftrennen liess. Die beiden Hauptfraktionen waren kristallin und konnten durch Reduktion mittels LiAlH_4 oder besser mit verkupferten Zink in Essigsäure enthalogeniert werden. Die Reduktionsprodukte („Desoxymuscarin“⁹⁾) liessen sich als kristallisierte Tetrachloroaurate fassen. Die Mikrochromsäureoxydation an diesen Auraten lieferte unter den wasserdampflichten Säuren neben viel Essigsäure deutliche Mengen von Propionsäure und Spuren von wahrscheinlich Valeriansäure.

Damit ist im Muscarin die Kette $\text{CH}_3\text{CHOH} \cdot \text{CH} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{X}$ nachgewiesen. Wird X von der Trimethylammoniumgruppe eingenommen, so ist zu erwarten, dass Normuscarin als Aminoalkohol mit Perjodat gespalten werden sollte; denn nach verschiedenen Literaturangaben verbrauchen auch 1,2-Aminoalkohole mit tertiärer Aminogruppe konzentrierte Natriumperjodatlösung⁹⁾. Bei Modellversuchen an verschiedenen Aminen mussten wir jedoch feststellen, dass konzentrierte Natriumperjodatlösung mit Aminen offensichtlich unspezifisch reagiert. Siehe Tab. 3.

Tabelle 3.

Substanz	Dauer der Oxydation	Verbrauchte Menge Natriumperjodat in Molen pro Mol Amin
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	120 Min.	1,00
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} - \text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	172	0,85
$\text{NH}_2 - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	160	0,66
$\text{CH}_3\text{NH} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	120	0,98
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CHOH} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$	130	1,12
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}^+ \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHOH} \cdot \text{CH}_3 \end{array} \text{Cl}^-$	135	0,05
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	120	1,10

⁸⁾ H. Schmid & P. Karrer, Helv. **32**, 1371 (1949).

⁹⁾ H. Brockmann, H.-B. König & R. Oster, Chem. Ber. **87**, 856 (1954).

Die Reaktionsprodukte sind von uns allerdings noch nicht untersucht worden, doch ist offenkundig, dass diese Art der Perjodattitration keinen diagnostischen Wert für 1,2-Aminoalkohole besitzen kann.

Wenn nun im Muscarin eine Aminoalkoholgruppierung der genannten Art vorkommt, so muss der C_3H_6O -Rest einen 3-, 4- oder 5-gliedrigen Heteroring bilden. In dieser Hinsicht ist das Verhalten des Muscarins gegenüber ringöffnenden Reagentien besonders wichtig:

a) der Ätherring wird hydrogenolytisch weder von Platin-Wasserstoff noch von Borhydrid gespalten;

b) Muscarin und Normuscarin reagieren nicht mit Dinitrophenylhydrazin in kochender 2-n. H_2SO_4 .

c) Muscarin ist nach 17stündiger Behandlung mit 0,1-n. HCl bei Zimmertemperatur noch weitgehend unverändert (Nachweis im Papierchromatogramm). Selbst nach darauffolgendem 1stündigem Kochen und Eindampfen lässt sich noch kristallisiertes Muscarintetrachloraurat vom Smp. $115-117^{\circ}$ in etwa 50% Ausbeute zurückgewinnen.

d) O-Acetylnormuscarin wird von einem Acetolysegemisch aus Essigsäure-Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure¹⁰⁾ nicht aufgespalten.

e) Die früher geschilderten Einwirkungen von Tosylchlorid und Phosphortribromid haben offensichtlich zu einer Aufspaltung des Heterorings geführt.

Diese allerdings nur qualitativ festgestellten Tatsachen finden unseres Erachtens ihre natürliche Erklärung in der Annahme, dass der Heteroring im Muscarin 5gliedrig ist und dass an Stelle des oben genannten X der Äthersauerstoff zu placieren ist. Aus den gleichen Überlegungen muss der Trimethylammoniumgruppe die β -Stellung im 5gliedrigen Heteroring, d. h. Tetrahydro-furan-Ring zugewiesen werden. Demnach kommen für Muscarin die Formeln I oder II in Frage. Die Biogenese von I aus einem Aminozucker liegt auf der Hand, während Formel II biogenetisch schwieriger zu erklären ist. Charakteristisch ist an diesen Strukturen auf jeden Fall die Glykolmonoäthergruppierung, welche wohl bei der Kalischmelze zuerst angegriffen wird und die vielleicht auch die Erklärung für das Auftreten von Äthyljodid beim *Herzig-Meyer-Abbau* abgibt¹¹⁾.

Allerdings ist uns der direkte Nachweis des Tetrahydro-furan-Ringes noch nicht gelungen; insbesondere verlief ein Dehydrierungsversuch mit Palladium am Muscarin negativ. Die Struktur I bietet auch noch keine Erklärung für den anormal verlaufenden *Hofmannschen* Abbau, besonders auch deshalb nicht, da die Substanz J von Tab. 1 normal Trimethylamin abspaltete (gefasst als Tetramethylammoniumjodid in 47% Ausbeute). Darüber müssen weitere Versuche und insbesondere auch Aufklärung des sterischen Baues Klarheit schaffen.

¹⁰⁾ W. N. Haworth, W. G. M. Jones & L. F. Wiggins, J. chem. Soc. **1945**, 1.

¹¹⁾ Vergleiche die Bildung von Äthyljodid aus Äthylenglykol: J. Meisenheimer, Ber. deutsch. chem. Ges. **41**, 1015 (1908), Fussnote 3; A. Grün & F. Bockisch, ibid. **41**, 3477 (1908). Isopropyljodid aus Glycerin: E. Erlenneyer, Liebigs Ann. Chem. **139**, 211 (1866). Allerdings wäre am Muscarin zusätzlich eine C-C-Spaltung anzunehmen.

Die Auswahl der geschilderten Abbaumethoden war im wesentlichen gegeben durch die beschränkte Menge Muscarinchlorid, welche uns zur Verfügung stand. Es sei erwähnt, dass für alle Analysen, Spektren, pharmakologischen und chemischen Versuche der bisher veröffentlichten drei Arbeiten etwa 400 mg Muscarinchlorid eingesetzt werden konnten, von denen ein grosser Teil durch die Analysen beansprucht wurde.

Die Synthesen der in dieser Arbeit erwähnten Modellsubstanzen werden später zusammen mit den pharmakologischen Befunden veröffentlicht.

Experimenteller Teil.

1. Normuscarin. 12,387 mg Muscarinchlorid wurden in einem Pyrexkugelrohr bei 0,001 mm Hg rasch auf 200° erhitzt und dann etwas langsamer (innert 20 Min.) auf 240°. Ab ca. 190° fiel das Vakuum etwas ab und stieg gegen Ende der Pyrolyse wieder. Die Zersetzung war auch am starken Aufbrausen über 200° deutlich erkennbar. Neben dem farblosen Destillat, das im gekühlten Teil des Kugelrohres aufgefangen worden war, befand sich eine geringe Menge eines kristallinen Sublimates, von dem das Destillat durch Lösen in Äther und Filtrieren abgetrennt werden konnte. Bei der Redestillation ging das Öl wesentlich tiefer, etwa bei 100–110° Badtemperatur über (Vakuum 0,02 mm Hg); das Überdestillieren war allerdings schwer zu beobachten.

Normuscarin ist ein farbloses, sehr hygroskopisches Öl, das sich in Wasser leicht und mit stark basischer Reaktion löst. Es löst sich ebenfalls leicht in Äther, Tetrachlorkohlenstoff etc. Beim Aufbewahren in evakuierter Ampulle kristallisiert Normuscarin. Bei der N-Alkylbestimmung nach *Vieböck-Brecher*¹²⁾ zeigte der Thiosulfatverbrauch die Anwesenheit von 2 N-Alkylgruppen an (2 CH₃ und nicht 1 C₂H₅): 2,981 mg Substanz (C₈H₁₇O₂N, ½H₂O; M.-G. 168,24) verbrauchten 9,99 ml 0,02-n. Thiosulfat (10,578 cm³, f = 0,944); berechneter Verbrauch für 2 N-Alkyl 10,63 ml; für 1 N-Alkyl 5,31 ml.

5 mg Normuscarin wurden in einem Tropfen Äther gelöst und mit etwas Methyljodid versetzt. Es trat sofort Trübung und nach einiger Zeit Kristallisation in Nadeln ein. Nach dem Abblasen des Lösungsmittels mit Stickstoff wurde das Jodid in etwas Methanol gelöst und mit einer wässrigen Suspension von Silberchlorid ins Chlorid verwandelt. Nach Filtration hat man die Flüssigkeit wieder zur Trockene geblasen, den farblosen zähen Lack in einem Tropfen Isopropanol durch Erwärmen gelöst und darauf mit trockenem Aceton bis zur Trübung versetzt. Nach erneutem schwachen Erwärmen kristallisierte das quartäre Chlorid in grossen, farblosen, keilförmig zugespitzten Prismen aus. Nach dem Abschleudern und Trocknen im Hochvakuum Smp. 180,5–181°. Mit Muscarinchlorid gemischt keine Depression. Im Papierchromatogramm mit verschiedenen Lösungsmitteln völlig gleiches Verhalten wie Muscarin. Auch im Frosttest war Normuscarinchlormethylat ebenso aktiv wie Muscarinchlorid. Mit 20-proz. HAuCl₄ erhielten wir die bekannten gelben Blättchen, die nach Absaugen, Waschen mit etwas Eiswasser und feuchtem Äther und Trocknen im Hochvakuum bei 121–121,5° schmolzen. Ein Normuscarin-jodäthylat konnte bisher nicht kristallisiert erhalten werden.

In einem weiteren Pyrolyse-Ansatz wurde das aus 11,886 mg Muscarinchlorid gewonnene Normuscarin in überschüssiger 0,1-n. HCl gelöst und die Flüssigkeit mit N₂ zur Trockene geblasen. Der Rückstand kristallisierte sofort als farbloser, eisblumenartiger Beschlag. Smp. 137° (im evakuierten Röhrchen).

	Lmg. 14	Lmg. 16 ¹³⁾
Rf-Werte von Normuscarin-HCl . . .	0,39	0,76
Muscarinchlorid	0,38	0,26

¹²⁾ *F. Pregl*, Quantitative organische Mikroanalyse, S. 238 (1947).

¹³⁾ Bezeichnung der Lösungsmittelsysteme siehe 2. Mitteilung.

Mit Bromkresolgrün tiefblauer, mit J_2 gelbbrauner, sehr stabiler Fleck.

Zur Reinigung wurde das Hydrochlorid im Kugelrohr sublimiert (bei 120—130°/0,02 mm Hg), und darauf aus Methanol-Methylenchlorid-Äther umkristallisiert. Farblose, sternförmig gruppierte, äusserst hygroskopische Nadelchen. Smp. 144—145° (Vak.).

Keine Farbreaktion nach *Angeli-Rimini* und nach *Schiff*. Im Froschversuch ist Normuscarin-hydrochlorid kaum mehr muscarinwirksam.

Analysiert wurde nach 3 Std. Trocknen bei 0,001 mm und 25° (Einwaage im Schweinchen; Halogen aus potentiometrischer Titration).

$C_8H_{17}O_2N$, HCl, $\frac{1}{2} H_2O$	Ber. C 46,94	H 9,36	N 6,84	Cl 17,32%
(204,70)	Gef. ,, 46,45	,, 9,07	,, 7,08	,, 18,35%

2. *Herzig-Meyer*-Abbau. Die in der normalen Ausführung nach *Vieböck-Brecher*¹²⁾ erhaltenen Alkyljodide wurden in 3 ml einer 10-proz. Lösung von Trimethylamin in Äther bei -80° aufgefangen. Nachher gab man noch etwas Methanol zu und liess 2—3 Tage verschlossen bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde die Lösung mit N_2 zur Trockene geblasen und der Rückstand mit etwas Äther ausgekocht. Zum Rückstand fügten wir zur Trennung²⁾ 2 ml abs. Äthanol und filtrierten nach 1—2 Std. vom ungelösten Tetramethylammoniumjodid ab. Im Filtrat wurden die gelösten quartären Salze auf übliche Weise in die Chloride umgewandelt und nach der Filtration durch einen Hartfilter zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde dann in 1,00 ml Methanol gelöst und die Lösung evtl. ein zweites Mal filtriert. Davon verwendeten wir 25—50 λ zur Papierchromatographie, absteigende Technik mit dem Gemisch von 150-Butanol, 50-Äthanol, 30-Wasser, 10- NH_3 konz. (Lösungsmittel 18). Dauer 15—18 Std. Nach kurzem Trocknen bei 110° wurde mit modif. *Dragendorff*'schem Reagens besprüht¹⁴⁾. Die einzelnen Trimethylalkylammoniumchloride reagieren damit verschieden rasch und geben charakteristische und sehr lange haltbare Farbflecke:

Tetramethylammoniumchlorid	fleischfarben bis hell gelbbraun. Erscheint langsam, erst nach dem Verdunsten des Eissigs. Rf-Wert 0,16—0,18.
Trimethyläthylammoniumchlorid	bräunlich rot bis bräunlich violett. Erscheint sofort. Rf-Wert 0,21—0,23.
Trimethyl-n-propylammoniumchlorid	hellkarmin bis rosarot. Erscheint rascher als bei Tetramethylammoniumchlorid, Flecken stabiler als beim Trimethyläthylammoniumchlorid. Rf-Wert 0,30—0,33.

Wir haben für den *Herzig-Meyer*-Abbau meistens ca. 10 mg der Salze (Chloride oder Tetrachloroaurate) umgesetzt. Es genügt jedoch 1 mg für den sicheren Nachweis der Alkylhalogenide. 10—12 γ der reinen Trimethylalkylammoniumsalze geben saubere Flecken. Die Methode kann natürlich auch zur O-Alkylbestimmung (*Zeisel*) verwendet werden.

3. *Hofmann*'scher Abbau am Muscarin¹⁵⁾. 20,022 mg Muscarinchlorid wurden in wenig Wasser gelöst und durch eine kleine Säule von Amberlite IRA 400 (OH) perkoliert. Das Filtrat reagierte rasch sehr stark alkalisch. Nach weiterem Auswaschen wurde das Perkolat im Vakuum vorsichtig eingedampft und das zurückbleibende Harz mit etwas Methanol in ein Pyrexkugelrohr übergeführt. Nach Abblasen des Lösungsmittels mit N_2 erhitzten wir im Luftbad bei 0,05 mm Hg auf 200°. Destillation und Zersetzung konnten ausser einigen Bläschen bei 100° nicht mit Sicherheit beobachtet werden. Bei 190° gingen noch einige mg eines bräunlichen Öles über. Nach Entfernen der Kühlschicht bemerkte man einen farblosen Film des Pyrolyseproduktes. Man löste dieses mit trockenem Äther

¹⁴⁾ H. Thies & F. W. Reuther, Naturw. 1954, 230.

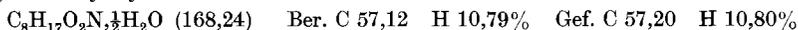
¹⁵⁾ Vergleiche auch die Versuche in der 2. Mitteilung.

heraus, schüttelte mit 1,5 ml 0,1-n. HCl durch und blies den Äther mit Stickstoff weg. Die zurückbleibende, etwas trübe Lösung wurde mit einem Spatelspitzchen Norit und Filtration durch eine kleine Wattesäule geklärt. Nach dem Abblasen kristallisierte der Rückstand spontan. Durch Umkristallisation aus Isopropanol-Äther erhielten wir farblose, zu Sternchen vereinigte Nadelchen, welche äusserst hygroskopisch waren und in der Vakuumkapillare bei 135–136° schmolzen (nicht ganz scharf). Ausbeute nur 6 mg.

Die Substanz liess sich mit Pt/H₂ in Äthanol nicht hydrieren und erwies sich als identisch mit Normuscarin-hydrochlorid.

	Lmg. 16	Lmg. 14
Rf-Wert	0,77	0,39
Muscarinchlorid	0,26	0,36

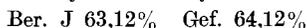
20,005 mg Muscarinchlorid wurden in etwas Wasser gelöst, mit frisch hergestelltem Silberoxyd aus 300 mg Silbernitrat versetzt und wie im vorigen Versuch aufgearbeitet. Analyse der Pyrolysebase:



Offenbar lag ein Halbhydrat vor (ein anderes Präparat wies einen tieferen C- und einen höheren H-Wert auf).

Die schlechte Ausbeute beim *Hofmann*'schen Abbau und andere Beobachtungen lassen darauf schliessen, dass die Reaktion bedeutend weniger einheitlich verläuft als die Chloridpyrolyse. Wahrscheinlich wird auch Trimethylamin abgespalten, das sich bei der geschilderten Aufarbeitung jedoch nicht nachweisen lässt. Die Wiederholung der Versuche ist geplant.

205,4 mg Substanz J (siehe Tab. 1) wurden in etwas Wasser gelöst und mit überschüssigem Silberoxyd ins Hydroxyd verwandelt. Nach vorsichtigem Eindampfen im Vakuum wurde der helle Lack mit Methanol in ein Kugelhörnchen übergeführt und im Wasserstrahlvakuum erhitzt. Die flüchtigen Reaktionsprodukte fing man bei –80° auf. Schon bei 100–110° Luftbadtemperatur (11 mm Hg) trat Aufschäumen und starke Zersetzung ein, welche durch langsames Steigern der Temperatur beendet wurde. Die in der Kühlfalle abgeschiedenen Produkte liessen schon äusserlich ein Gemisch erkennen: leicht bewegliche, farblose Flüssigkeit am Boden und eine sehr zähe Flüssigkeit auf der Höhe der Kühloberfläche. Nach dem Öffnen war deutlicher Geruch nach Trimethylamin wahrnehmbar, und die Dämpfe bläuten feuchtes Lakmuspapier. Man löste das Destillat mit etwas Äther-Methanol heraus und versetzte es mit überschüssigem Methyljodid. Sofort entstand eine Trübung und nach kurzer Zeit ein kristalliner Niederschlag. Nach dem Abnutschen wurde der Niederschlag mit 5 ml kaltem Äthanol, in dem das Ausgangsmaterial leichtlöslich ist, versetzt. In Lösung gingen 26,2 mg unreines J-Jodid. Unlöslich waren 63,6 mg = Tetramethylammoniumjodid.



Smp. des Chloroplatinats 278° (Zersetzung unter Aufschäumen) (identisch mit Tetramethylammoniumchloroplatinat).

4. Kalischmelzen. a. 2,757 mg Muscarinchlorid wurden mit reiner KOH aus 10 feingepulverten Pillen in einem Fiolaxreagensgläschen (1,2 × 9,8 cm) fein vermischt. Dann wurde das Reagensglas am oberen Ende zu einer langen Kapillare ausgezogen und diese so umgebogen, dass sie in eine eisgekühlte Vorlage mit 2 ml Methanol und einem Tropfen HCl tauchte. Hierauf erhitzte man das Reagensglas in einem Metallbad rasch auf 250° und von da an langsamer weiter. Ab 310° trat Reaktion und starkes Aufschäumen ein. Wir erhitzen solange, bis das Schäumen und die Gasentwicklung nachgelassen hatten. Auf jeden Fall wurden die zuletzt übergehenden und stark basisch reagierenden Wassertropfen mit aufgefangen. Durch Heben und Senken der Vorlage liess sich ein Zurücksaugen vermeiden. Dann brach man die Kapillare ab und spülte sie mit Methanol-HCl durch. Der Inhalt der Vorlage wurde hierauf im Spitzröhrchen mit Stickstoff zur Trockene geblasen, wobei der Rückstand an den Wänden in eisblumenartigem Beschlag kristallisierte (strahlige Aggregate). Bei der papierchromatographischen Untersuchung mit Lmg. 14 und Bromphenolblau oder *Dragendorff*'schem Reagens konnte keine befriedigende Trennung unter

den verschiedenen, niederen sekundären und tertiären Aminen erzielt werden¹⁶⁾. Darauf wurde das erhaltene Gemisch der Abbauaminsalze im Kugelrohr bei 0,01 mm Hg sublimiert (Bad bis 110°). Nach dem Herauslösen des Sublimats mit einem Tröpfchen Wasser versetzten wir mit etwas gesättigter Ammoniumreineckatlösung. Es trat sofort Kristallisation in Blättchen ein. Nach dem Absaugen und Waschen mit wenig Eiswasser wurden die Kristalle im Hochvakuum getrocknet. Smp. des Abbaureineckates 266°; keine Depression mit Trimethylaminreineckat.

Tabelle 4.

Schmelzpunkte von Aminreineckaten:

Methylamin	234—235°	Diäthylamin.	236—237°
Dimethylamin	257—260°	Dimethyläthylamin	246°
Trimethylamin	265°	n-Propylamin	224—227°
Äthylamin	218—219°	n-Butylamin	194—196°
Methyläthylamin.	226—228°	Methyl-n-propylamin	214—216°
Methyldiäthylamin	222—223°		

b. In einer Reihe von weiteren Versuchen wurden etwa 2 mg der Chloraurate der in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen mit KOH auf die vorhin geschilderte Art und Weise abgebaut mit der Abänderung, dass die Abbauamine in 3 ml eisgekühlter ätherischer Lösung von Methyljodid (5-proz.) eingeleitet wurden. Dann liess man den Inhalt der Vorlage, evtl. nach Zusatz von etwas Methanol, mehrere Std. bei Zimmertemperatur stehen und blies ihn mit Stickstoff zur Trockene. Den kristallinen Rückstand haben wir in üblicher Weise ins Chlorid verwandelt, die Lösung eingedampft und den Trockenrückstand in 0,20 ml Methanol gelöst. Für die Papierchromatogramme dienten meistens 25—50 λ dieser Lösung (absteigend mit Lösungsmittel 18; 15—16 Std.). Nach 5 Min. Trocknen des Chromatogramms bei 110° wurde es mit modifiziertem *Dragendorff*'schem Reagens besprüht. Ergebnisse siehe Tab. 1.

c. Erwähnenswert ist die Beobachtung, dass bei der Kalischmelze des Muscarins der Trimethylamingeruch stark verdeckt ist von einem dumpf basischen, „acetylenartigen“ Geruch, der dem des Propargylalkohols ähnlich ist.

5. Acetylierung des Muscarinchlorides. a. 2,1 mg Muscarinchlorid wurden in einem kleinen Reagenzglaschen mit 0,5 ml Essigsäureanhydrid übergossen und erwärmt, bis Lösung eintrat. Hierauf zogen wir das Gläschen zu einer langen, dünnen Kapillare aus und erhitzen es im siedenden Wasserbad 1 Std. Dann wurde die Kapillare abgeschnitten, die Lösung in ein Kugelhörchen übergeführt und zur Trockene eingedampft. Beim Erwärmen auf ca. 90° (Luftbad) bei 0,03 mm Druck kristallisierte der farblose Lack plötzlich durch. Er schmolz wieder bei ca. 140° Badtemperatur und zersetzte sich dann ab 190° (0,03 mm Hg). Als Pyrolyseprodukt wurde ein farbloses, basisches Öl (= O-Acetyl-normuscarin, Analyse siehe Ansatz b), erhalten, welches bei der papierchromatographischen Untersuchung folgendes ergab:

	Lmg. 14	Lmg. 16
Rf-Werte O-Acetyl-normuscarin	0,52	(0,22) 0,75
Muscarinchlorid	0,36	0,26
Normuscarin-hydrochlorid	0,39	0,77
O-Acetyl-muscarinchlorid	0,53	—

¹⁶⁾ Methyläthylamin wurde nach *G. D. Buckley*, J. chem. Soc. **1947**, 1492, Methyl-diäthylamin und Dimethyläthylamin nach *G. M. Robinson & R. Robinson*, J. chem. Soc. **1923**, 532, hergestellt. — Die tertiären Hydrochloride liessen sich durch Lösen in Chloroform und Sublimation im Hochvakuum gut reinigen. Sie sprechen auf *Dragendorff*'sches Reagens mit charakteristischen rotviolettten Farben an.

Der Rest des erhaltenen Pyrolyseproduktes wurde in etwas Äthanol gelöst und diese Lösung zu einer solchen von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2-n. HCl gegeben. Dann hat man den Alkohol und einen Teil des Wassers weggekocht. Es trat keine sichtbare Reaktion ein, und es bildete sich auch nach längerem Stehen weder eine Trübung noch ein Niederschlag.

b. 30,4 mg Muscarinchlorid wurden mit 1 ml reinstem Essigsäureanhydrid auf gleiche Art acetyliert und pyrolysiert. Das O-Acetyl-normuscarin ging bei der Redestillation bei ca. 40° Badtemperatur unter 0,02 mm Hg über. Es weist dumpf basischen Geruch auf und löst sich in Wasser mit stark alkalischer Reaktion.

$C_{10}H_{19}O_3N$	Ber. C 59,67	H 9,52	N 6,96	(N)—CH ₃ 14,94%
(201,26)	Gef. .. 59,26	, 9,65	.. 6,93	.. 14,56%

c. *Acetolyseversuch*. 12 mg O-Acetyl-normuscarin wurden mit 0,5 ml Acetolysegemisch versetzt (bestehend aus 35 ml Essigsäureanhydrid, 15 ml Eisessig und 1 ml konz. H₂SO₄, welche unter Kühlung gemischt worden waren¹⁰). Nach 2tägigem Stehen bei Zimmertemperatur hat man zum immer noch völlig farblosen Gemisch eine Spatelspitze Natriumacetat gegeben und die Flüssigkeit im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde hierauf in etwas Natriumhydrogencarbonat-Lösung gelöst und sofort mit Äther 10mal extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte hat man dann mit etwas gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde der Äther vorsichtig abgedampft. Das zurückbleibende, dünnflüssige und farblose Öl destillierte im Kugelrohr bei 40° (Badtemperatur)/0,02 mm Hg. Ausbeute 10 mg.

Gef. C 58,33 H 9,51 N 6,57%

Es liegt also unverändertes O-Acetyl-normuscarin vor.

d. O-Acetyl-normuscarin zeigt in alkoholischer Lösung kein charakteristisches Absorptionsspektrum; die Kurve steigt gegen den kurzwelligen Bereich schwach an (ϵ 350 bei 220 m μ).

O-Acetyl-muscarinchlorid, welches wie unter a) durch Acetylierung und Erwärmen auf 90° bei 0,02 mm Hg dargestellt worden war, ist im biologischen Test ähnlich aktiv wie Muscarinchlorid.

6. Jodoformbestimmungen. Diese wurden nach *S. dal Nogare*⁶) ausgeführt. Einwaage meist 2—5 mg; Reihenfolge: Lösen der Substanz in 5 ml Wasser, Versetzen mit 10 ml Jodlösung und darauf mit 3 ml 20-proz. NaOH. Das verbrauchte Jod wurde durch tropfenweisen Zusatz immer wieder ergänzt. Dauer der Oxydation 30 Min. Aufarbeitung wie beschrieben; spektrophotometrische Bestimmung durch Ausmessen bei 347 m μ . In jedem Falle wurde an Hand der charakteristischen Kurvenform kontrolliert, ob tatsächlich Jodoform vorliege. Mit ganz reinen Reagentien konnte der Blindwert unter 0,5% herabgedrückt werden (kontinuierliche Endabsorption).

7. Oxydationen mit *t*-Butylhypochlorit. a. 4,5 mg Muscarinchlorid wurden durch Zugabe eines Tropfen Wassers verflüssigt und dann mit 2 ml *t*-Butanol versetzt. (In trockenem *t*-Butanol ist Muscarinchlorid auch in der Hitze kaum löslich.) Nach raschem Abkühlen versetzte man darauf mit 1 ml *t*-Butylhypochlorit (gereinigt, 88,5-proz.) und liess die Mischung verschlossen 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wurde mit Stickstoff zur Trockene geblasen und der Rückstand als dünner Film im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Nach dessen Auflösen in 7 ml Wasser (die Lösung zeigte λ_{\max} bei 266 m μ , mit starkem Anstieg gegen 210 m μ) wurde mit Hypojodit, wie unter 6) beschrieben, abgebaut. Ergebnis siehe Tab. 2.

b. In ähnlicher Weise wurden die Substanzen G und J der Tab. 2 mit *t*-Butylhypochlorit behandelt. Bei Verwendung der berechneten Menge an Oxydationsmittel trat nur teilweise Oxydation ein, während bei Verwendung eines Überschusses zum Teil Substitution durch Chlor erfolgte. Diese (kristallisierten) Reaktionsprodukte hatten im Falle des Racemates a, wo mit einem sehr grossen Überschuss an *t*-Butylhypochlorit während längerer Zeit oxydiert wurde, Smp. 160—162° (unter Aufschäumen und Schwarzfärbung), stark bathochrom verschobene Ketonabsorption mit $\lambda_{\max} = 285$ m μ , $\log \epsilon = 1,57$ (Wasser) und 36,34% Cl-Gehalt; und im Falle des Racemates b, wo mit weniger Oxyda-

tionsmittel und kürzere Zeit behandelt worden war, Smp. 136—137° (Aufschäumen und Schwarzfärbung), $\lambda_{\max} = 268 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,54$ (Wasser) und 22,29% Cl. Das reine Keton (Verbindung P der Tabelle 2) zeigt als Chlorid in wässriger Lösung $\lambda_{\max} = 220 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,74$; $\lambda_{\max} = 265 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 1,37$.

8. Oxydation mit Natriumperjodat. 0,1—0,3 Millimole der in Tab. 3 genannten Amine wurden mit 1,00 ml Perjodatlösung, welche 10,2710 g reinstes Natriumperjodat in 100 ml enthielt, versetzt, nach den angegebenen Zeiten mit 10,00 ml 0,1-n. Arsenitlösung versetzt und auf bekannte Art und Weise titriert.

9. Säureeinwirkung auf Muscarinchlorid. 1,055 mg Muscarinchlorid wurden in 1,00 ml 0,1-n. HCl gelöst und bei Zimmertemperatur 17 Std. stehengelassen. Darauf hat man die Lösung noch eine Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 15, 30, 60, 120 Min. und 17 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurden Proben entnommen (30 λ) und mit den Lösungsmitteln 14 und 16 papierchromatographisch untersucht. Durch Besprühen mit Jod konnte nur unverändertes Muscarin festgestellt werden, während Bromkresolgrün neben dem Muscarinfleck einen weiteren Fleck nahe dem Startpunkt sichtbar machte. Dessen Menge nahm bei den länger behandelten Proben zu und war besonders stark nach dem Erhitzen der Salzsäurelösung. Zur Kontrolle versetzten wir die Lösung am Ende des Versuches mit 20-proz. HAuCl₄, wobei sofort Trübung entstand. Nach kurzer Zeit erschienen die bekannten glänzenden Blättchen des Muscarinaurates, allerdings mit amorphem Material vermengt. Nach dem Abnutschen und gründlichen Waschen mit feuchtem Äther und Trocknen im Hochvakuum, Smp. 115—117°, Sintern ab 110°. Es liegt nicht ganz reines Muscarinaurat vor.

10. Umsetzungen des Muscarinchlorides mit Toluolsulfochlorid und Phosphortribromid („Desoxymuscarin“). a. Da Muscarinchlorid unlöslich in siedendem Triäthylamin und kaum löslich in siedendem Pyridin ist, wurden 12,7 mg in etwas Methanol gelöst und die Lösung eingedampft. Der zurückbleibende Lack löste sich beim Aufkochen mit 1 ml Pyridin zum grössten Teil. Nach raschem Abkühlen versetzte man mit einer Lösung von 13,3 mg reinstem Toluolsulfochlorid in 0,5 ml Pyridin und liess 3 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde das Gemisch noch 1 Std. auf 50—60° erhitzt und hierauf im Hochvakuum zur Trockene verdampft. Gebildetes Pyridinhydrochlorid sublimierte man bei 50° und 0,001 mm Hg weg. Zurück blieben 27,6 mg farbloser Lack, der im Gegensatz zum Ausgangsmaterial in Aceton leicht löslich war, aber nicht kristallisiert erhalten werden konnte. Wir kochten ihn mit 5 ml Tetrahydrofuran auf, versetzten dann mit 1 ml 1-m. LiAlH₄-Lösung in Tetrahydrofuran und erhitzen anschliessend 21 Std. unter Rückfluss. Nach dem Zerlegen mit HCl-H₂O konnte trotz vieler Versuche papierchromatographisch mit keinem Farbreagenz ein basischer Stoff mehr aufgefunden werden, ebenso waren Abscheidungsversuche mit Alkaloidfällungsmitteln vergebens.

b. 38,5 mg Muscarinchlorid übergossen wir mit 0,5 ml PBr₃. Das Chlorid wurde flüssig, ging aber kaum in Lösung. Nach 45 Min. Erwärmen auf 50° schwamm das Reaktionsprodukt als bräunliches Öl auf dem Tribromid. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf im Hochvakuum zur Trockene gebracht, der Rückstand mehrmals mit Wasser und Alkohol versetzt und jedesmal erneut eingedampft. Das zurückbleibende Öl löste man in etwas Wasser und fällte mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumreineckat. Es bildete sich sofort ein Niederschlag, der abgesaugt und mit etwas Eiswasser gewaschen wurde. Wir haben ihn in acetonischer Lösung mit eingestellten Silbersulfat- und Bariumchloridlösungen zerlegt und nach dem Klarzentrifugieren eingedampft. Das zurückbleibende Öl gab bei der papierchromatographischen Untersuchung mit dem Lmg. 16 und Dragendorff'schem Reagenz zwei Hauptflecken mit $R_f = 0,21$ (bräunlichrot) und $R_f = 0,26$ (hellkarmin). Man löste das Reaktionsprodukt hierauf in wenig Lmg. 14 und gab es auf eine Säule aus 20 g Cellulosepulver, welche mit 300 ml Lmg. 14 vorgewaschen worden war. Es wurden Fraktionen zu 60 Tropfen aufgefangen. Die Hauptmenge der Substanzen befand sich in den Fraktionen 29—32 (wahrscheinlich ein Gemisch) und 33—39 (einheitlich im Papierchromatogramm). Die Fraktionen 29—32 ergaben nach Eindampfen, Lösen des Rückstandes in Alkohol, Behandeln mit einer Spur Norit und Filtration 18,7 mg Sub-

stanz A (vakuumtrocken), desgleichen die Fraktionen 33–39 23,3 mg Substanz B. Beide Substanzen, die wohl „Desoxymuscarin“ darstellen, kristallisierten beim Eindampfen und Aufbewahren im Vakuum.

18,7 mg Substanz A wurden in 5 ml Äthanol und 0,5 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 100 mg elektrolytischem Zinkstaub 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser und Sättigen mit H_2S wurde die Lösung klar zentrifugiert und im Vakuum eingedampft. Den in wenig Wasser gelösten Rückstand schüttelte man mit einer Suspension von Silberchlorid und klärte wieder durch Zentrifugieren. Nach dem Eindampfen erhielten wir 14,4 mg farblosen Lack (Halogenprobe fast negativ), welcher in 1 ml Wasser gelöst wurde. Nach Zugabe von überschüssiger 20-proz. $HAuCl_4$ kristallisierten langsam ca. 6 mg Goldsalz aus, welches in warmem Wasser ziemlich gut löslich war. Es wurde zur nachfolgend beschriebenen Chromsäureoxydation verwendet.

23,3 mg Substanz B wurden mit 80,6 mg $LiAlH_4$ in 2 ml Tetrahydro-furan über-gossen und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach weiterem Stehen bei Zimmertemperatur (12 Std.) wurde das Reaktionsgemisch zerlegt, mit 2-n. HCl angesäuert und im Vakuum stark konzentriert. Man hat es dann ebenfalls mit einer Suspension von Silberchlorid durchgeschüttelt, nach dem Filtrieren und Konzentrieren mit überschüssiger 20-proz. $HAuCl_4$ versetzt und in Eiswasser stehengelassen. Das kristalline Goldsalz wurde aus wenig Alkohol-Wasser umkristallisiert und mit H_2SO_4 -Chromsäure nach *Kuhn-Roth* in der Appa-ratur nach *Wiesenberger*¹⁷⁾ oxydiert. Angewandte Technik nach *Garbers et al.*¹⁸⁾, Papier-chromatographie nach *Lindqvist & Storgårds*¹⁹⁾. Statt des Rückflusskochens hat man aber direkt mit dem Abdestillieren begonnen und das abdestillierende Wasser mit 15×2 ml Portionen ersetzt. Vgl. ²⁰⁾.

Resultat: A-Aurat: viel Essigsäure, $R_f = 0,18$; ziemlich viel Propionsäure, $R_f = 0,24$;
Spuren Valeriansäure, $R_f = 0,45$.

B-Aurat: viel Essigsäure; viel Propionsäure; Spur Valeriansäure.
(Muscarinchlorid gibt nur Essigsäure.)

Zusammenfassung.

Muscarin ist ein quaternäres Alkaloid, das 3 N-Methyl-Gruppen enthält. Pyrolyse des Chlorides führte zum Normuscarin. Unter den Produkten der Kalischmelze liess sich Trimethylamin nachweisen. Ein Sauerstoffatom des Muscarins ist in einer cyclischen Äther-gruppierung, das andere in einer acetylierbaren, sekundären OH-Gruppe enthalten.

Die Chromsäureoxydation des Muscarins gab als flüchtige Säure Essigsäure; die des „Desoxymuscarins“ Propionsäure (neben Spuren von Valeriansäure). Oxydation mit t-Butylhypochlorit führte zu einem Keton, mit Natriumhypochlorit entstand (wenig) Jodoform. Auf Grund dieser und anderer Abbauresultate wird für Muscarin als wahrscheinlichste Struktur ein Trimethyl-[2-(α -hydroxyäthyl)-tetrahydro-furyl-(4)]-ammonium-Salz vorgeschlagen.

Es werden ferner Mikronachweisverfahren für Alkylhalogenide und für niedere aliphatische Amine mitgeteilt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁷⁾ *E. Wiesenberger*, Mikrochem. **33**, 51 (1948).

¹⁸⁾ *C. F. Garbers, H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **37**, 1336 (1954).

¹⁹⁾ *B. Lindqvist & T. Storgårds*, Acta chem. scand. **7**, 87 (1953).

²⁰⁾ *J. H. Lister, C. H. Eugster & P. Karrer*, Helv. **38**, 221 (1955).