

Zur Chemie der höheren Pilze

(XVIII. Mitteilung)

Studien zur Muskarinfrage

Von

Bruno Guth

(Mit 2 Textfiguren)

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Dezember 1924)

Die vorliegende Arbeit, die auf dem Wege des Experimentes und einer Kritik der zahlreichen, aber durchaus nicht immer übereinstimmenden Angaben früherer Forscher der Lösung des alten Muskarinrätsels näherzukommen sucht, schließt sich an vor vielen Jahren begonnene, aber aus später anzuführenden Gründen abgebrochene Versuche Zellner's¹ an und geht hauptsächlich darauf aus, durch neuerliche Darstellung der für die Muskarinfrage wichtigen synthetischen und natürlichen Substanzen mehr Klarheit in dieses etwas dunkle Gebiet zu bringen.

Die Ursachen der oft merkwürdig verschiedenen Befunde liegen in Schwierigkeiten experimenteller Natur: die synthetischen Produkte sind meist über das Trimethylamin dargestellt, das nach Schmidt² nicht immer frei von primären und sekundären Basen ist; bei Verwendung von natürlichem Cholin bietet die Reindarstellung des Ausgangsmaterials erhebliche Schwierigkeiten; die meisten Körper der Gruppe sind sehr starke Basen, die begierig Wasser und Kohlendioxyd anziehen und zerfließliche, für die Analyse ungeeignete Salze liefern; die Verbindungen mit Alkaloidreagentien (Kaliumquecksilber- und Kaliumwismutjodid, Sublimat, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure) haben keine ganz konstante Zusammensetzung, auch ist ihre Schwerlöslichkeit nicht immer groß genug, um bei Fällungen erhebliche Verluste zu vermeiden, was besonders bei der Isolierung der Naturstoffe sehr in Betracht kommt; dazu tritt noch der Umstand, daß bei der Isolierung der Basen aus Pilzsäften durch jene Reagentien auch noch andere Stoffe mitgefällt werden können. Am geeignetsten zur Trennung und Identifizierung erwiesen sich von Anfang an die Gold- und Platindoppelsalze, mit denen daher auch zumeist operiert wurde. Aber auch hier sind die Kriterien der Reinheit mangelhaft, die Schmelzpunkte verwandter Verbindungen liegen häufig nahe beisammen, sind als Zersetzungspunkte nicht scharf, Mischschmelzpunkte zeigen oft keine deutliche Depression, während andererseits analytisch nicht mehr nachweisbare Verunreinigungen die Schmelzpunkte stark beeinflussen. Infolge des hohen Molekulargewichtes der Gold- und Platinchlorwasserstoffsäure sind die Werte für C, H und N in den Doppelsalzen stark gedrückt und liegen auch nahe aneinander, so daß Irrtümer bezüglich der chemischen Zusammensetzung nicht ausgeschlossen sind. Die Krystalle der Golddoppelsalze sind meist klein und neigen zur Bildung von Dendriten und komplizierten Zwillingkrystallen, wodurch die Identifizierung erschwert wird. Die Platinsalze lassen sich leichter in größeren Krystallindividuen erhalten, doch kann auch bei diesen die jeweilige stärkere Ausbildung der einen oder anderen Fläche den nach dem bloßen Habitus urteilenden Beobachter irreführen. Es bleibt noch die Kontrolle der chemischen Präparate durch das physiologische Experiment. Auf dieses Hilfsmittel wurde aus später zu erörternden Gründen verzichtet.

¹ Monatshefte, 25 (1904).

² Liebig's Annalen, 267, 249, 300 (1892).

Ihrem Zwecke gemäß zerfällt die vorliegende Arbeit in einen synthetischen Teil, der die Oxydation des Cholins zu dem vermeintlichen Cholinmuskarin (Pseudomuskarin) sowie die Darstellung des sogenannten Betainaldehyds aus Trimethylammoniumazetat behandelt, und in einen analytischen Teil, der sich mit der Isolierung und Untersuchung der Pilzbasen befaßt.

I. Synthetischer Teil.

1. Darstellung des Cholins.

Die Gewinnung aus Ochsen-galle nach dem Verfahren von Strecker¹ ist als präparative Methode nicht empfehlenswert; das Ausgangsmaterial ist zwar billig, die Aufarbeitung aber unsauber und langwierig, die Reinigung der Rohbase verlustreich.

Die Methode von Koeppen,² bestehend in der Einwirkung von Formaldehyd auf Salmiak bei 100 Atmosphären Druck, wobei sich Trimethylaminchlorhydrat bildet, erfordert einen besonderen Antoklaven, der nicht zur Verfügung stand; Versuche, die Reaktion in Einschmelzröhren durchzuführen, hatten keinen Erfolg, da die Röhren den hohen Druck nicht aushielten.

Für die Aufarbeitung von Melassenschlempe standen keine genügend großen Apparate zur Verfügung. Es wurde daher käufliches Trimethylamin (Kahlbaum) verwendet und dieses mit reinem Äthylenoxyd nach der Methode von Wurtz³ und nach der Arbeitsvorschrift von Meyer und Hopf⁴ zu Cholin kondensiert. Die Base wurde als Syrup erhalten, der erst nach Monaten spärliche Krystalle abschied.

2. Salze des Cholins.

Das Hydrochlorid erstarrt bald zu einer farblosen Krystallmasse, die aber nie ganz trocken wird. Das Platindoppelsalz schmilzt bei 242°, das Golddoppelsalz bei 250°. Das letztere ist in reinem Zustand beständig, nicht völlig reine Präparate zersetzen sich allmählich unter Goldabscheidung.

Cholinquecksilberjodid fällt zunächst als amorpher, bald krystallinisch werdender, gelber Niederschlag aus, in kaltem Wasser, konzentrierter Salz- und Schwefelsäure schwer löslich, leichter in Methyl- und Äthylalkohol. Beim Erhitzen mit Wasser dissoziiert das Salz leicht unter Abscheidung von Quecksilberjodid.

0·3936 g Doppelsalz schieden 0·1928 g HgJ₂ aus, also gerade die Hälfte.

Aus heißem Methylalkohol krystallisiert das Salz in scharfkantig ausgebildeten Krystallen von hexagonalem Habitus, hellgelber Farbe und starkem Lichtbrechungsvermögen. Die Zusammensetzung nähert sich der Formel C₅H₁₄NOJ·2 HgJ₂.

¹ Liebig's Annalen, 70, 196 (1849).

² Berl. Ber., 38, 882 (1905).

³ Compt. rend., 65, 1015, und 66, 772 (1868).

⁴ Berl. Ber., 54, 2279 (1921).

0·2143 g aus wäßriger Lösung gefällt, mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, gaben 0·0853 g HgS, entsprechend 34·31⁰/₁₀ Hg.

0·2996 g einer anderen Darstellung, aus heißem Methylalkohol umkrystallisiert, gaben 0·1180 g HgS, entsprechend 33·95⁰/₁₀ Hg; berechnet für C₅H₁₄NOJ·.HgJ₂, 29·19⁰/₁₀ Hg und für C₅H₁₄NOJ·2 HgJ₂ 35·11⁰/₁₀ Hg.

Ein Cholinquecksilberchlorid, das der Formel C₅H₁₄NOCl·.6 HgCl₂ entspricht, in rhomboedrischen Nadeln und Trichiten krystallisiert und bei 242 bis 243° schmilzt, haben Mörner¹ und Gulewitsch² beschrieben; indessen erhält man ein Salz von der normalen Zusammensetzung C₅H₁₄NOCl·HgCl₂, wenn man eine heiße alkoholische Lösung von Cholinchlorid mit heißer, etwa 5- bis 6prozentiger alkoholischer Sublimatlösung versetzt, wobei ein mäßiger Überschuß nicht schadet; beim Erkalten scheidet sich das in der Kälte sehr schwer lösliche Salz aus. Man saugt scharf ab und wäscht mit kaltem 96prozentigem Alkohol. Es bildet kurze, anscheinend hexagonale Prismen, sintert bei 168° und schmilzt bei 170° ohne Verfärbung, ist in Wasser und Aceton löslich.

0·2208 g Substanz, im Vakuum getrocknet, gaben 0·1240 g HgS und 0·2305 g AgCl, somit 48·41⁰/₁₀ Hg und 25·82⁰/₁₀ Cl; berechnet für C₅H₁₄NOCl·HgCl₂, 48·75⁰/₁₀ Hg und 25·94⁰/₁₀ Cl.

Wird dieses Salz aus wäßrigem Alkohol oder Wasser umkrystallisiert, so verändert es sich, der Schmelzpunkt steigt, die Löslichkeit in Alkohol sinkt, der Hg-Gehalt nimmt zu und nähert sich immer mehr dem des Mörner'schen Salzes (mit 68⁰/₁₀ Hg).

0·3113 g Substanz gaben 0·2410 g HgS, entsprechend 66·7⁰/₁₀ Hg.

Es findet also eine Dissoziation statt, wobei sich an HgCl₂ reichere Salze ausscheiden, während Cholinchlorid sich in den Mutterlaugen anreichert. Eine Partie dieser schwer löslichen Salze wurde in heißem Wasser gelöst und mit H₂S zerlegt. Das daraus erhaltene Cholinchlorid lieferte in alkoholischer Lösung, wie oben angegeben, mit Sublimat gefüllt, wieder das Salz von normaler Zusammensetzung.

0·2180 g Substanz gaben 0·1231 g HgS = 48·78⁰/₁₀ Hg und 0·2275 g AgCl = 25·79⁰/₁₀ Cl.

Die einfachen Salze des Cholins, soweit sie beobachtet wurden, sind alle schlecht krystallisierende, oft hygroskopische und für die Analyse ungeeignete Körper. Dargestellt wurden das Sulfat, Phosphat, Chromat, ferner das Zitrat, saure Tartrat, Salizylat und Pikrat. Es sei noch bemerkt, daß die oben beschriebenen Doppelsalze aus Fliegenpilzcholin dargestellt wurden.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chemie, 22, 520 (1896).

² Zeitschr. f. physiol. Chemie, 20, 298, und 24, 517 (1898).

3. Darstellung reiner Platin- und Goldchlorwasserstoffsäure.

Da nach Weinhalten¹ die Diphenylaminreaktion bei der Untersuchung des Reaktionsproduktes von Cholin und Salpetersäure eine bedeutende Rolle spielt, kam es darauf an, völlig stickstofffreie Lösungen von Platin- und Goldchlorwasserstoffsäure zu erhalten. Die in gebräuchlicher Weise mit Königswasser hergestellten Edelmetalllösungen gaben stets eine intensive Reaktion mit Diphenylamin. Daher wurden die feinverteilten Metalle in Salzsäure suspendiert und bei mäßiger Wärme mit Chlorgas behandelt; es brauchte einige Wochen, bis alles in Lösung gegangen war. Zuletzt wurde eingedampft, um Chlor und überschüssiges HCl zu entfernen. Alle in dieser Arbeit beschriebenen Doppelsalze sind mit diesen stickstofffreien Reagentien hergestellt worden. Es zeigte sich jedoch, daß auch diese Substanzen eine starke Diphenylaminreaktion geben, was ja auch gar nicht unerwartet erscheint, andererseits aber dargetut, daß der Nachweis der Nitrosogruppe in Au- oder Pt-Doppelsalzen mit dem Diphenylaminreagens unstatthaft ist.

4. Oxydation des Cholins.

Die Oxydation des Cholins zum sogenannten Cholin- oder Pseudomuskarin ist einer der springenden Punkte der Muskarinfrage.

Schmiedeberg und Harnack² hatten angegeben, daß bei der Oxydation des Cholins mit HNO₃ das synthetische oder Cholinmuskarin entstehe, das physiologisch mit dem Pilzmuskarin identisch sei. Clause und Luchsinger³ gaben an, daß alle Trimethylammoniumbasen muskarinartige Wirkungen zeigen. Berlinerblau⁴ vermeinte die Identität von Pilzmuskarin und Cholinmuskarin, auch Böhm⁵ machte auf die Verschiedenheit der physiologischen Wirkung aufmerksam; Nothnagel⁶ führte die Oxydation des Cholins mit Salpetersäure nach der Schmiedeberg'schen Vorschrift durch und er war der einzige Forscher, der dieselben Werte wie Schmiedeberg fand, nämlich Werte, die auf die Formel $\{(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{Cl} \cdot \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{OH})_2\}_2 \text{PtCl}_4 + 2 \text{H}_2\text{O}$ stimmen. Daneben erhielt er auch den Salpetrigsäureester des Cholins. Spätere Untersucher konnten das Cholinmuskarin nicht mehr erhalten, sondern fanden nur den Salpetrigsäureester, so Ewins,⁷ ferner Dale,⁸ der darauf hinwies, daß gerade der Ester die physiologischen Eigenschaften des Pseudomuskarins besitze, und Weinhalten,⁹ der außer dem Ester kein identifizierbares Produkt erhalten konnte. Auffallend ist, daß in der zweiten Arbeit Weinhalten's, die sich speziell mit der Oxydation des Cholins durch Salpetersäure befaßt, fast nur Au- und Pt-, nur selten Cl-Bestimmungen angegeben sind, dagegen Elementaranalysen und, was besonders wichtig wäre, N-Bestimmungen fehlen; die letzteren sind nämlich am sichersten beweisend, da der N-Gehalt des Muskarins 40,0%, der des Cholinesters etwa 8,0% beträgt.

¹ Zeitschr. f. physiol. Chemie, 105, 249 (1919) und 112, 13 (1920).

² Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol., 4, 168 (1875) und 6, 101 (1876).

³ Fortschritte der Medizin, 2, 276 (1884).

⁴ Berl. Ber., 17, 1139 (1884).

⁵ Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol., 19, 87 (1885).

⁶ Berl. Ber., 26, 801 (1893).

⁷ Biochemical Journal, 8, 209 (1914).

⁸ Journ. of Pharmacology and experimental Therapeutics, 6, 147 (1914).

⁹ Note 1.

Ich habe die Oxydation des Cholins in dreifacher Weise ausgeführt:

a) Oxydation des Golddoppelsalzes.

0.65 g Cholingoldchlorid wurden nach der Vorschrift von Schmiedeberg und Harnack in 5 cm³ Salpetersäure (spezifisches Gewicht 1.52) gelöst und auf dem Wasserbad abgeraucht, dann nochmals 3 cm³ Säure zugefügt und die Masse auf der Asbestplatte rasch zur Trockne verdampft, d. h. bis die in der Hitze dickflüssige Masse beim Erkalten erstarrte. Man wusch das Reaktionsprodukt mit kaltem Wasser und absolutem Alkohol, worin sich nur sehr wenig löst, und behandelte es dann mit siedendem Wasser, worin es zunächst schmolz, dann aber allmählich in Lösung ging; die durch fraktioniertes Lösen erhaltenen vier Partien der Substanz zeigten alle den gleichen Schmelzpunkt 130 bis 131°, der durch mehrfaches Umkrystallisieren auf 133 bis 134° stieg. Die Substanz ist einheitlich, zeigt unter dem Mikroskop rechteckige, fast quadratische Formen und ist in Wasser wesentlich schwerer löslich als das Cholingoldchlorid.

Analyse (ausgeführt von Dr. Kölbl):

9.29 mg gaben 1.93 mg H₂O und 3.81 mg CO₂, nebst 3.75 mg Au, somit H = 2.32₀%, C = 11.18₀%, Au = 40.37₀%;

6.47 mg gaben 1.40 mg H₂O, 2.64 mg CO₂ und 2.55 mg Au, somit H = 2.42₀%, C = 11.13₀%, Au = 39.41₀%.

3.33 mg lieferten 0.174 cm³ N (*b* = 756 mm, *t* = 20°), somit 5.97₀%;

4.64 mg lieferten 0.246 cm³ N (*b* = 753 mm, *t* = 20°), somit 6.03₀%;

0.1584 g gaben 0.1884 g AgCl = 29.42₀% Cl;

0.1012 g gaben 0.1214 g AgCl = 29.68₀% Cl.

Die Goldwerte differieren, da bei der Verbrennung die geschmolzene Substanz über den Rand des Schiffchens stieg und etwas Gold an der Wand des Verbrennungsrohres haften blieb, sie sind daher unverlässlich.

Auffallenderweise lassen sich diese Zahlen mit keiner der in Betracht kommenden Formeln in Einklang bringen, obwohl der Stoff den Eindruck einer reinen, einheitlichen Substanz macht. Sieht man von den viel zu niedrig gefundenen Goldwerten ab, so käme die Formel eines Salpetrigsäureesters eines Homocholins [(CH₃)₃NCl·CH₂ONO]AuCl₃ am ehesten in Betracht. Jedenfalls ist ein N-Atom ein- und ein C-Atom ausgetreten und aus letzterem Grunde die Substanz für die Muskarinfrage ohne Bedeutung.

b) Oxydation des Platindoppelsalzes.

Dieselbe wurde genau so wie beim Goldsalz durchgeführt, Das Reaktionsprodukt wurde erst mit kaltem Wasser gewaschen, dann in heißem Wasser gelöst und die Lösung konzentriert. Das Platinsalz ist nämlich in kaltem Wasser sehr schwer löslich, wird es aber in heißem Wasser gelöst, so scheidet sich beim Erkalten

viel weniger Substanz aus als der Löslichkeit in kaltem Wasser entspricht. Es bildet orangegelbe Krystalle, die wesentlich heller gefärbt sind als das Cholin-doppelsalz. Der Schmelzpunkt liegt bei 237° ; Nothnagel (l. c.) hatte 224° , Ewins, Dale und Weinhalten 234° angegeben.

Analyse (ausgeführt von Dr. Friedrich):

8·592 mg gaben $0\cdot632\text{ cm}^3$ N ($b = 748\text{ mm}$, $t = 16^{\circ}$), somit $N = 8\cdot55\%_0$;

5·816 mg gaben $0\cdot425\text{ cm}^3$ N ($b = 752\text{ mm}$, $t = 15^{\circ}$), somit $N = 8\cdot57\%_0$;
berechnet für den Cholin-salpetrigsäureester $8\cdot31\%_0$.

Es wurde somit in Übereinstimmung mit den letztgenannten Forschern gefunden, daß bei der Behandlung des Cholin-platinsalzes mit starker Salpetersäure sich der Cholin-salpetrigsäureester bildet. Andere Reaktionsprodukte wurden nicht gefunden, könnten also nur in verschwindender Menge gebildet worden sein. Die älteren Angaben von Schmiedeberg, Harnack und Nothnagel müssen auf Irrtümern beruhen.

c) Oxydation des Cholinsulfates mit Permanganat.

Zunächst wurde 1 g Cholin-sulfat in schwefelsaurer Lösung mit einer halbprozentigen Permanganatlösung behandelt. Die Einwirkung war gering. Die freie Schwefelsäure wurde mit K_2CO_3 genau neutralisiert, dann wurde eingedampft und die Salzmasse mit starkem Alkohol extrahiert. Die Reinigung mit hochprozentigem Alkohol wurde wiederholt und schließlich ein Produkt erhalten, das mit Goldchlorwasserstoffsäure versetzt ein schwerlösliches Doppelsalz lieferte. Schmelzpunkt (251°) und Analyse ergaben, daß es sich um Cholingoldchlorid handle, also keine merkliche Einwirkung stattgefunden habe. Nunmehr wurde die Oxydation energischer durchgeführt. 1 g reines Cholin-sulfat wurde in 20 cm^3 verdünnter Schwefelsäure gelöst, mit 0·5 g festem, gepulvertem KMnO_4 versetzt und unter Umschütteln auf dem Wasserbad erwärmt; sobald die Lösung farblos geworden war, wurde zum zweiten und ebenso noch zum dritten Male je ein halbes Gramm Permanganat zugefügt. Endlich wurde die freie Säure mit Ätzbaryt weggenommen, die Lösung nach dem Filtrieren eingedampft und die trockene Salzmasse mit Alkohol extrahiert. Die Abscheidung des Kaliumsalzes ist nicht leicht, da die Salze der Ammoniumbasen in starkem Alkohol auch sehr schwer löslich sind. Daher wird künftig die Verwendung von Bariumpermanganat zu empfehlen sein. Die Reinigung mit Alkohol wurde wiederholt; auch trägt die Fraktionierung der Goldsalze zur Reingewinnung bei, da das KAuCl_4 leichter löslich ist als das Goldsalz der Ammoniumbase. Die Fraktionen mit den niedrigeren Schmelzpunkten wurden vereinigt und die so erhaltene Hauptportion weiter aus verdünnter Salzsäure umkrystallisiert. Es resultierten hellgelbe, glitzernde Blättchen von ganz anderem Aussehen als das Cholingoldsalz. Der Schmelzpunkt lag bei 242° . Da zu vermuten

war, daß hier das Betaingoldchlorid vorliege, wurde zum Vergleich aus reinem Betainchlorhydrat das Golddoppelsalz hergestellt; es bildet glitzernde, durchsichtige Täfelchen von ganz ähnlichem Aussehen wie das obige Produkt; bezüglich des Schmelzpunktes konnte keine Sicherheit gewonnen werden; die reinsten Portionen schmolzen bei 245 bis 247°, andere trotz weiteren Umkrystallisierens unter 240°; Emil Fischer¹ gab 230 bis 235° an. Die Analyse bewies übrigens, daß tatsächlich die Betainverbindung vorliegt.

Analyse (ausgeführt von Dr. Friedrich):

4·807 mg Substanz gaben 1·194 mg H₂O und 2·325 mg CO₂, daher H = 2·78⁰/₀,
C = 13·20⁰/₀.

5·480 mg Substanz lieferten 1·370 mg H₂O und 2·615 mg CO₂, somit H = 2·79⁰/₀,
C = 13·02⁰/₀.

0·124 g Substanz gaben 0·0536 g Gold, somit Au = 43·21⁰/₀.

Berechnet für Betainchlorhydrat: H = 2·64⁰/₀, C = 13·13⁰/₀, Au = 43·10⁰/₀.

Das Vorhandensein von Betinaldehyd konnte nicht konstatiert werden, ist nach der Art der Oxydation auch nicht wahrscheinlich; da die Goldverbindung des Betinaldehyds in Wasser schwerer löslich ist als diejenigen des Cholins und Betains, so hätte der Körper wohl nicht leicht übersehen werden können. Die Bildung von Betain durch Oxydation des Cholins ist bereits vor langer Zeit von Liebreich² konstatiert worden.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor, daß mittels der bisher angewandten Oxydationsmethoden aus Cholin kein aldehydartiger Körper erhalten wird.

5. Trimethylammoniumacetal und Betinaldehyd.

Berlinerblau³ war der erste, der daran ging, eine Base von ähnlicher Konstitution wie sie dem natürlichen Muskarin zugeschrieben wird, synthetisch aufzubauen, und er gelangte dabei zu einem Trimethylammoniumacetaldehyd (Betinaldehyd), der sich vom natürlichen Muskarin nur durch ein Minus von 1 Mol Wasser unterschied. Lochert,⁴ der anscheinend die Arbeit Berlinerblau's nicht kannte, verfuhr ganz ähnlich wie dieser und erhielt dasselbe Trimethylammoniumacetal. Wenig später gelangten Schmidt und Bode⁵ zu dem sogenannten Iso-muskarin, (CH₃)₃N.OH.CH.OH.CH₂OH, dessen andere physiologische Wirkung aber sogleich erkannt wurde. 1893 gewann Emil Fischer⁶ den Betinaldehyd Berlinerblau's auf anderem Wege als dieser und stellte 1894⁷ die Identität der beiden Präparate fest; zugleich ergab sich auf Grund Schmiedeberg'scher Versuche die Verschiedenheit der physiologischen Wirkung von Pilzmuskarin und Betinaldehyd.

¹ Berl. Ber., 27, 165 (1894).

² Berl. Ber., 2, 167 (1869).

³ Berl. Ber., 17, 1139 (1884).

⁴ Bull. de la soc. chimique, 3, 858 (1890).

⁵ Archiv der Pharmazie, 229, 469 (1891), Liebigs Ann., 267, 249, 300 (1892), 268, ferner ebenda, 337, 37 (1904).

⁶ Berl. Ber., 26, 464 (1893).

⁷ Berl. Ber., 27, 165 (1894).

Zur Darstellung des Trimethylammoniumacetals wurde Bichloräther (Kahlbaum) nach der Vorschrift von Paternò und Mazzara¹ in Monochloracetal verwandelt, dieses wiederholt fraktioniert und nach den Angaben Berlinerblau's² mit Trimethylamin kondensiert.

Das Chlorhydrat des Acetals erstarrt im Exsikkator zu einer aus Nadeln bestehenden harten, trockenen Krystallmasse. Die Au- und Pt-Doppelsalze krystallisieren zwar gut, aber die Krystallisationen zeigen je nach den Versuchsbedingungen ein sehr verschiedenes Aussehen, die Schmelzpunkte befriedigen gar nicht und schwanken bei den einzelnen Fraktionen sehr stark. Es scheint dies zum Teil mit Verseifungsprozessen zusammenzuhängen, die beim Erhitzen eintreten und von geringen Mengen verunreinigender Stoffe stark beeinflusst werden, doch dürfte noch ein anderer Umstand mitspielen, von dem noch beim Betinaldehyd zu sprechen sein wird.

Das Acetal wurde nach den Angaben Emil Fischer's mit rauchender Salzsäure verseift. Nach dem Eindampfen erstarrte das Reaktionsprodukt zu einer harten krystallinischen Masse. Nunmehr wurden daraus das Platin- und Golddoppelsalz hergestellt. Berlinerblau wie auch E. Fischer hatten schon bemerkt, daß das Aussehen der Krystalle des Platindoppelsalzes sehr wechselt, auch ich erhielt bald oktaedrische Formen, bald wieder schiefe Platten und vierkantige Säulen. Fischer gab nach Rinne's Messungen das Krystallsystem als monoklin an. Leider fehlen bei beiden Autoren Schmelzpunktangaben, so daß nicht festzustellen ist, ob ihre Präparate auch so verschiedene Schmelzpunkte aufweisen wie meine. Bei der fraktionierten Krystallisation wurde nämlich zuerst eine Partie erhalten, die oktaederähnliche, zu dreien unter Winkeln von 120° verwachsene Individuen zeigte; diese Krystalle schwärzten sich beim Erhitzen bei 220°, schmolzen aber erst viel höher (230°); die zweite Fraktion zeigte auch oktaedrische Krystalle, aber ohne Drillingsbildung, Schmelzpunkt 227°; eine dritte Fraktion schmolz bei 215°, eine vierte bei 209°, eine fünfte, besonders schön krystallisierte, bei 204°. Analytisch ergeben sich keine merkbaren Unterschiede, wie folgende Zahlen beweisen:

Analyse (ausgeführt von Frau Dr. Sittenberger):

Fraktion 2. 4·536 mg Substanz, bei 110° getrocknet, verloren 0·328 mg Krystallwasser, 4·208 mg Substanz gaben 1·554 mg H₂O, 3·001 mg CO₂ und 1·353 mg Pt, somit H₂O = 7·23⁰/₁₀, H = 4·13⁰/₁₀, C = 19·45⁰/₁₀, Pt = 32·15⁰/₁₀. 3·600 mg verloren beim Trocknen 0·236 mg Krystallwasser, 3·364 mg Substanz gaben 1·292 mg H₂O, 2·431 mg CO₂ und 1·063 mg Pt, somit H₂O = 6·56⁰/₁₀, H = 4·29⁰/₁₀, C = 19·71⁰/₁₀, Pt = 31·60⁰/₁₀.

5·437 mg gaben 0·230 cm³ N (*b* = 748 mm, *t* = 24°), somit N = 4·69⁰/₁₀.

3·428 mg gaben 0·153 cm³ N (*b* = 748 mm, *t* = 23°), somit N = 4·97⁰/₁₀.

¹ Gazz. chim. Ital., III, 245.

² Berl. Ber., 17, 1139 (1894).

Fraktion 5. 4·476 mg gaben 0·378 mg Krystallwasser; 4·098 mg gaben 1·568 mg H₂O, 2·895 mg CO₂ und 1·298 mg Pt, somit H₂O = 8·44⁰/₁₀, H = 4·28⁰/₁₀, C = 19·27⁰/₁₀, Pt = 31·67⁰/₁₀.

3·617 mg gaben 0·273 mg Krystallwasser; 3·344 mg gaben 1·226 mg H₂O und 2·384 mg CO₂, ferner 1·066 mg Pt, somit H₂O = 7·54⁰/₁₀, H = 4·10⁰/₁₀, C = 19·44⁰/₁₀, Pt = 31·88⁰/₁₀.

4·012 mg lieferten 0·167 cm³ N (*b* = 748 mm, *t* = 21°), somit N = 4·67⁰/₁₀.

3·522 mg lieferten 0·140 cm³ N (*b* = 748 mm, *t* = 19°), somit N = 4·48⁰/₁₀.

Berechnet für [(CH₂)₃N·Cl·CH₂·COH]₂PtCl₄: H = 3·95⁰/₁₀, C = 19·61⁰/₁₀, N = 4·58⁰/₁₀, Pt = 31·88⁰/₁₀.

Die Zahlen stimmen gut bis auf den Krystallwassergehalt. Berlinerblau und Nothnagel fanden kein Krystallwasser, E. Fischer 2 Moleküle, während meine Analysen auf 3 Moleküle hindeuten.

Gefunden im Mittel: 7·44⁰/₁₀, berechnet für 3 H₂O 8·11⁰/₁₀.

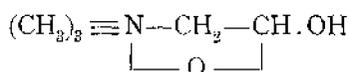
Weiteres Umkrystallisieren ergab keine eindeutigen Resultate. Ob die differierenden Schmelzpunkte auf wechselnden Krystallwassergehalt, auf Polymorphie oder auf analytisch nicht nachweisbare Begleitstoffe zurückzuführen sind, konnte nicht klargestellt werden. Doch möge bemerkt werden, daß das nach dem Verfahren von Paternò und Mazzara (l. c.) bereitete Monochloracetal bei der Fraktionierung nicht den Eindruck eines völlig einheitlichen Körpers macht, so daß die zuletzt genannte Eventualität als nicht ausgeschlossen angesehen werden kann.

Das Goldsalz des Aldehyds zeigt dieselben Erscheinungen wie das Platinsalz. Es ist bedeutend schwerer löslich als das entsprechende Cholsalz und scheidet sich daher schon aus verdünnteren Lösungen in Form tannenzweigartiger oder kammförmiger Gebilde aus. Die Neigung zur Dendritenbildung ist für diesen Körper charakteristisch; die äußere Ähnlichkeit mit dem Goldsalz der natürlichen Pilzbase bot die Veranlassung, beide einer kristallographischen Untersuchung zu unterziehen. Dr. J. Hlawatsch teilte über den obigen Körper (Fraktion mit dem Schmelzpunkt 251 bis 252°) folgendes mit:

Das Produkt bestand aus dendritischen Gebilden mit rechtwinkelig sich kreuzenden Ästen, welche in stumpfe Spitzen mit gebogenen Seiten endeten, deren Winkel ungefähr 78° betrug. In der Ebene der Äste liegt eine Fläche, welche mit einem Winkel von zirka 56° hinter der Astspitze endet. Die einzelnen Äste scheinen wieder aus einer großen Anzahl kleiner Individuen zusammengesetzt zu sein, so daß die scheinbare Ebene der Blättchen, welche aus den dendritischen Gebilden zusammengesetzt wird, stark gebuckelt ist. Da die Seitenflächen alle stark gerundet waren, konnten Messungen nicht ausgeführt werden. Bei der optischen Untersuchung erhält man im konvergenten Lichte das Bild eines optisch positiven, fast einachsigen Krystalles, doch scheint dasselbe einigermaßen durch die Unebenheiten gestört zu sein, so daß nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob ein zweiachsiger Körper mit sehr kleinem Achsenwinkel vorliegt, oder ob nicht vielleicht das scheinbar einachsige Bild durch rechtwinkelig sich kreuzende, verzwilligte, zweiachsige Individuen zustande kommt.

Jedenfalls müßte die Substanz als tetragonal oder mindestens pseudo-tetragonal bezeichnet werden. Im parallelen Lichte erhält man eine gleichmäßige graue oder unbestimmte Interferenzfarbe ohne deutliche Auslöschungsrichtungen.

Von den drei mit der Muskarinfrage zusammenhängenden synthetischen Verbindungen: dem Cholin- oder Pseudomuskarin, dem Isomuskarin und dem Betainaldehyd, ist nunmehr das erstere zu streichen, da es auf die in der Literatur angegebene Weise nicht erhältlich ist, das Isomuskarin scheidet wegen seines abweichenden physiologischen Verhaltens aus, und es kommt nur mehr der Betainaldehyd für die Konstitutionsfrage des Muskarins in Betracht und dies umso mehr, als man vermuten konnte, daß, wenn die von E. Fischer als möglich angesehene, ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthaltende Formel



zu Recht bestünde, das natürliche Muskarin zum Betainaldehyd im Verhältnis eines optisch-aktiven Körpers zu seinem Racemat stehen würde, wobei freilich die angebliche Hydratformel des Muskarins einer Aufklärung bedürfte. Die Tatsachen haben jedoch, wie sich im Folgenden zeigen wird, diese Annahme nicht bestätigt.

II. Analytischer Teil.

1. Gewinnung der Pilzbasen.

Die Originalmethode zur Abscheidung der Basen aus dem Fliegenpilz von Schmiedeberg und Koppe¹ ist zweifellos umständlich und verlustreich, doch bieten die seither gemachten Abänderungen nach meinen Erfahrungen keine wesentlichen Vorteile. Das lufttrockene und gut zerkleinerte Material wird mit 96prozentigem Alkohol erschöpfend extrahiert und der restliche braune Syrup nochmals mit der drei- bis vierfachen Menge des gleichen Alkohols ausgekocht. Man filtriert von den ungelöst gebliebenen Stoffen ab, beseitigt das Lösungsmittel und behandelt den Rückstand mit heißem Wasser so lange, bis die wäßrigen Auszüge nur mehr schwach gefärbt erscheinen. Hierbei scheiden sich dunkle Fettmassen ab, die man entfernt. Nun folgt bei Schmiedeberg eine Reinigung mit Bleiessig; da mehrere Autoren darüber klagen, daß der durch dieses Reagens verursachte massenhafte Niederschlag große Verluste an Basen bedinge, hat Harmsen² an Stelle dieses Verfahrens eine andere Methode gesetzt, darin bestehend, daß der Alkoholextrakt mit Sand verrieben, dann im Vakuum getrocknet und mit absolutem

¹ Das Muskarin, Leipzig 1889, p. 12 ff.

² Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmak., 50, 361 (1903).

Alkohol extrahiert wird. Bei kleinen Quantitäten mag das Verfahren anwendbar sein, bei großen stößt der völlige Ausschluß des Wassers, der die unerläßliche Bedingung des Erfolges ist, auf außerordentliche Schwierigkeiten, so daß das Arbeiten nach dieser Methode aufgegeben wurde. Nun versuchte ich die Fällung der Basen mit Kaliumquecksilberjodid ohne vorausgehende Reinigung mit Bleiessig durchzuführen. Die dabei ausfallenden Niederschläge waren teils klebrig-schmierig, so daß sie nicht weiter verarbeitet werden konnten, teils krystallinisch, aber doch so unrein, daß die daraus erhaltenen Basenchloride nochmals mit dem Quecksilberreagens gefällt werden mußten, was natürlich zu Verlusten führte. So ist also doch die Methode der Bleiessigfällung vorzuziehen. Die Filtrate vom Bleiniederschlag werden mit H_2S behandelt und nach Beseitigung des Schwefelbleis im Vakuum soweit eingedampft, daß einem Kilogramm lufttrockenen Pilzmaterials etwa 30 cm^3 Flüssigkeit entsprechen. Im weiteren wird nach Schmiedeberg's Angaben mit Kaliumquecksilberjodid, das kein überschüssiges Jodkalium enthalten darf, gefällt. Da diese Fällung infolge des frei werdenden Jodkaliums unvollständig ist, empfiehlt es sich, der Flüssigkeit noch so viel HgJ_2 oder $HgCl_2$ zuzusetzen, bis der rein gelbe Niederschlag eine schwach rötliche Färbung annimmt. Zusatz von verdünnter Schwefelsäure erhöht die Menge, vermindert aber die Reinheit des Niederschlages, bietet also keinen erheblichen Vorteil. Das abgeschiedene Quecksilberdoppelsalz wird nach Schmiedeberg mit Ätzbaryt und Silbersulfat zersetzt, nachdem es durch gutes Waschen mit kaltem Wasser von Kalisalzen befreit worden ist. Schließlich erhält man einen gelblich gefärbten Syrup der Basenchloride, der zur Reinigung einige Male in Alkohol aufgenommen und in der Kälte mit Tierkohle geschüttelt, schließlich ein nahezu farbloses Produkt ergibt, das im Exsikkator allmählich zu einer aus feinen, dünnen Nadeln bestehenden Krystallmasse erstarrt, die aber nie eine so feste, harte Masse bildet wie der synthetische Betainaldehyd.

2. Aufarbeitung der Pilzbasen.

Harnack¹ trennte das vermeintliche Gemisch der Basenchloride in etwas primitiver Weise, indem er es auf Filtrierpapier brachte, wobei das stärker hygroskopische Muskarinchlorid vom Papier aufgesogen wurde, während das Cholinchlorid auf der Oberfläche zurückblieb. Honda² erhielt durch Fällung seines gereinigten Fliegenpilzextraktes mit Phosphorwolframsäure zwei bis dahin unbekannte Basen, α - und β -Myketosin, die er aber wegen ihrer zu kleinen Menge nicht näher charakterisieren konnte; nach Entfernung der überschüssigen Phosphorwolframsäure mit Ätzbaryt fällt er dann die anderen Basen in üblicher Weise. Nun sind aber

¹ Arch. f. experim. Path. u. Pharmak., 4, 168 (1875).

² Arch. f. experim. Path. u. Pharmak., 64, 72 (1910) und 65, 454 (1911).

die letzteren auch durch Phosphorwolframsäure fällbar, und es bleibt unaufgeklärt, wie die Trennung eigentlich erfolgte. Die Isolierung des Muskarins vom Cholin führte Honda in der Weise aus, daß er die Basen in die sauren Tartrate überführt und diese aus absolut alkoholischer Lösung krystallisieren läßt, wobei zunächst das Cholinsalz auskrystallisiert, während das Muskarin aus der Mutterlauge mit Kaliumquecksilberjodid gefällt wird. Die Tartratmethode wurde nachgeprüft, wobei in der Tat das Cholinsatz in nadelförmigen Krystallen erhalten wurde, die bei langsamem Erhitzen unzersetzt bei 148° schmolzen. Doch ist das Produkt sehr hygroskopisch, so daß es wenig zu einer Trennungsmethode geeignet erscheint; auch fehlen bei Honda alle analytischen Daten, die eine Beurteilung der Reinheit der Fraktionen ermöglichen könnten. Da die Methode keinen Vorteil zu bieten schien, wurde zur herkömmlichen fraktionierten Fällung der Golddoppelsalze gegriffen. Nach den übereinstimmenden Angaben früherer Forscher ist das Cholindoppelsalz schwerer löslich und findet sich daher hauptsächlich in den vorderen Fraktionen; die Menge des Muskarins sollte nach Schmiedeberg etwa die Hälfte des Basengemisches betragen, während Nothnagel nur eine recht geringe Ausbeute an Muskarin erhielt.

Die mir zur Verfügung stehende Menge der Basenchloride betrug etwa 6 g. Mit Rücksicht auf die obigen Angaben wurde die Fällung mit Goldchlorwasserstoffsäure in der Weise ausgeführt, daß die beiden ersten Fraktionen etwa die Hälfte der Substanz enthielten, wodurch die Hauptmenge des Cholins abgetrennt werden sollte; die folgenden Fraktionen wurden viel kleiner gehalten. Alle erhaltenen Fraktionen bildeten Nadeln, die je nach der Schnelligkeit der Abkühlung größer, durchsichtig und tiefgelb oder kleiner und mattgelb erschienen. Einige Fraktionen zeigten infolge von Dendritbildungen eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Goldsalz des Betainaldehyds, daher wurde eine dieser Krystallisationen krystallographisch untersucht (siehe unten). Das Resultat der Fraktionierung war überraschend:

Fraktion	Schmelzpunkt	Goldgehalt
1	256°	44·02 ⁰ / ₀
2	253	44·10
3	254	44·32
4	—	44·12
5	255	44·06
6	—	44·70
7	256	44·25
8	256—257	44·16
9	258	44·02

Cholingoldchlorid hat einen Goldgehalt von 44·34⁰/₀, Muskarin-goldchlorid von 42·95⁰/₀; der Prozentsatz an Gold, der von den vorderen zu den späteren Fraktionen fallen sollte, hält sich nahezu

konstant, auch das geringfügige Ansteigen der ohnehin nicht scharfen Schmelzpunkte besagt nichts Deutliches, kurz man hat den Eindruck, daß gar kein Gemisch, sondern ein (wenn auch nicht völlig reiner) einheitlicher Stoff vorliegt.

Zu demselben Resultat ist Zellner schon vor Jahren bei Verarbeitung einer weit größeren Menge des Basenmaterials (zirka 20 g) gekommen; er erhielt etwa 20 Fraktionen, deren Goldgehalt durchwegs bei 44% lag. Da jedoch sein Material in Form des Jodquecksilbersalzes (obzwar wohl verschlossen und vor Licht geschützt) mehrere Jahre gelegen hatte und eine Veränderung der Substanzen wenn auch nicht wahrscheinlich, so doch nicht ausgeschlossen war, wollte er aus seinem Befunde keine weiteren Konsequenzen ziehen. Nun ergibt sich aber aus meinem frischen Material dasselbe Resultat.

Um sicher zu gehen, wurde die gut krystallisierte und ihrem Habitus nach dem Betainaldehydgolddoppelsalz ähnliche Fraktion 8, die auch allem Ermessen nach am ehesten Muskarin enthalten konnte, analysiert und krystallographisch untersucht.

Analyse (ausgeführt von Dr. Friedrich):

9·589 mg Substanz gaben 2·810 mg H₂O und 4·779 mg CO₂, somit H = 3·28%,
C = 13·60%.

10·287 mg Substanz gaben 2·870 mg H₂O und 5·100 mg CO₂, somit H = 3·10%,
C = 13·84%.

Berechnet für Cholingoldchlorid: H = 3·17%, C = 13·58%, Au = 44·34%.

» » Muskarin-goldchlorid: H = 3·07%, C = 13·07%, Au = 42·95%.

Die Zahlen stimmen gut auf die Cholinformel.

Bezüglich der krystallographischen Beschaffenheit teilt Herr Dr. C. Hlawatsch folgendes mit:

Die Substanz bestand aus etwas größeren Krystallen mit einer breiteren Fläche und nach einer Kante verlängert, welche häufig treppenartig oder gebogen verläuft. An einem Ende sind meist wenig gut entwickelte Endflächen zu sehen, das zweite ist entlang einer zur Längskante unter einem spitzen Winkel verlaufenden unregelmäßigen Fläche abgebrochen.

Durch die Tafelenebene erblickt man im konvergenten Lichte das Interferenzbild eines Zwillinges, dessen Zwillingssachse auf die Tafelenebene senkrecht zu stehen scheint. Innerhalb des Gesichtsfeldes liegt eine Achse, welche nach innen blau gesäumt ist, die spitze positive Bisektrix liegt außerhalb des Gesichtsfeldes. Im parallelen Lichte zeigen demgemäß die Krystalle keine Auslöschung, bei den seltenen einfachen Individuen bildet dieselbe mit der Längsachse zirka 5°, entspricht aber keinem Hauptschnitte des Indexellipsoides. Die Distanz der Achsen des Zwillingesbildes beträgt in der Luft zirka 80°.

Die Messungen waren wenig genau, da die Flächen der Hauptzone vielfach mehrfache Reflexe gaben, gebogen waren oder um Beträge bis zu 4° von der Zone abwichen, eine Konstanz ließ sich aber nicht nachweisen. Mit Rücksicht auf die oben geschilderten optischen Verhältnisse wurden darum diese Abweichungen als Unregelmäßigkeiten und die Tafelenebene als Zwillingsebene aufgefaßt, doch ist es nicht ausgeschlossen, daß ein davon abweichendes Zwillingsgesetz vorliegt.

Die Messungen stimmen innerhalb der sehr großen Fehlergrenzen mit den von Gulewitsch¹ an Cholinchloraurat erhaltenen (nach Umrechnung der letzteren auf zweikreisige Messungen und Änderung der Aufstellung) überein, wenigstens was die Hauptzone betrifft, von den Endflächen konnten einige mit bekannten Flächen identifiziert werden. Eine Anzahl gab jedoch im Projektionsbild nur Lagen, die höhere Indizes voraussetzen.

Es ist dies ein weiterer Grund, eine zweite, kompliziertere Zwillingbildung, die jedoch wegen der schlechten Messungen nicht ermittelt werden konnte, anzunehmen.

In folgender Tabelle sind die Werte mit den aus den Elementen von Gulewitsch errechneten zusammengestellt. Hierbei ist zu bemerken, daß die Aufstellung geändert werden mußte, wodurch wesentlich einfachere Indizes erhalten wurden; offenbar lagen Gulewitsch ebenfalls sowohl einfache Krystalle als Zwillinge vor, optisch untersucht hat er offenbar nur die ersteren, so daß ihm die Zwillingbildung entgangen ist. Charakteristisch für die Krystalle ist nämlich, daß die entsprechenden Flächen des in Zwillingstellung befindlichen Individuums einfachen Flächen des Grundkrystalles entsprechen. Besonders auffällig ist dies bei den Flächen f und e (310 und $\bar{3}10$ bei Gulewitsch, 10 und 11 bei der neugewählten). Da Gulewitsch von diesen Flächen bei der Berechnung ausging, so erhielt er einen an 90° nahe liegenden Winkel, die Differenzen dieser beiden Flächen von der symmetrischen Lage sind aber größer als die gemessenen bei den Flächen k und l ($\bar{3}73$ und $3\bar{7}3$), so daß es wahrscheinlich ist, daß Gulewitsch erstere an einfachen Krystallen beobachtete, letztere an einem Zwilling. Auf diese Weise gelangte er zu komplizierten Indizes für letztere Flächen, die an den neuen Krystallen nach der Fläche a (010) die hauptsächlichste Entwicklung zeigen, die Krystalle sind nach der Kante dieser Zone mit a gestreckt.

Aus den in der Tabelle erhaltenen Winkeln berechnen sich aus den Elementen von Gulewitsch diejenigen der neuen Aufstellung zu:

$$a : b : c = 0.79861 : 1 : 0.56289, \quad \alpha = 81^\circ 46' 4'', \quad \beta = 90^\circ 37' 8'', \quad \gamma = 78^\circ 28' 4''. \\ (\text{Polarelemente: } p_0 = 0.71193, \quad q_0 = 0.57445, \quad \lambda = 98^\circ 31' 47'', \quad \mu = 87^\circ 39' 45'', \\ \nu = 101^\circ 44' 30'').$$

Das Transformationssymbol, um die Indizes von Gulewitsch (Goldschmiedtsche Indizes) in jene der neuen Aufstellung überzuführen, ist:

$$p, q, \text{ Hlaw.} = \frac{p-1}{p+1}, \frac{3q+p}{2(p+1)} \quad \text{Gulewitsch, das umgekehrte:}$$

$$p, q, \text{ Gul.} = -\frac{p+1}{p-1}, \frac{p+1-4q}{3(p-1)} \quad \text{Hlaw.}$$

Die Lage der optischen Achse stimmt mit der von Gulewitsch beobachteten überein.

Neben den nach 010 tafligen Krystallen fanden sich auch dendritische Aggregate, die zumeist trübe waren; soweit sie optisch untersuchbar waren, gaben sie nicht das einachsige Interferenzbild der Seite 9 beschriebenen Substanz. Die Ähnlichkeit mit Dendriten regulärer Krystalle verursachte wohl Angaben über das Auftreten von Oktaedern. Es ist übrigens zu bemerken, daß auch in den Winkeln des Cholinchloraurats eine gewisse Ähnlichkeit mit jenen des tesseralen Systems nicht zu verkennen ist.

Umstehend eine Tabelle und eine Skizze eines Krystalles von Cholinchloraurat.

¹ Bull. de la soc. Imper. des Naturalistes de Moscou 1898, 329, Referat: Zeitschr. f. Krystallographie, 32, 418 (1900).

Bsth.	Symbol			berechnet		gemessen		Flächenanzahl
	Hlaw.	Gul.	Miller	ψ	ρ	ψ	ρ	
a	0 ∞	0 ∞	010	0°	90°	0°	89°57'	21
q	∞ 0	$\bar{1} \frac{1}{2}$	100	101 44'	90	102	89 34	9
s	∞ ∞	$\bar{1} \frac{1}{2}$	$\bar{1}10$	44 06	90	43 31'	89 46	22
o	∞	$\bar{1} \bar{1}$	110	58 21	90	58 25	89 39	6
l	∞ 2	$\bar{1} \bar{2}$	120	34 46	90	35 07	89 37	12
l	∞ $\bar{2}$	$\bar{1} \bar{3}$	$\bar{1}20$	151 41	90	151 31	90 19	2
c	12	∞	121	39 26	48 25'	38 17	48 53	1
d	$\bar{1} \bar{1}$	∞ ∞	$\bar{1} \bar{1} \bar{1}$	140 47	48 33	141 06	48 58	1
f	10	3 ∞	101	112 30	37 47	112 46	38 32	3
e	1	3 ∞	111	68 19	37 36	67 14	38 06	(1)
r	0 $\bar{1}$	$1 \frac{3}{2}$	0 $\bar{1} \bar{1}$	179 08	36 10	177 49	36 40	(1)
y	0 $\frac{2}{2}$	$1 \frac{1}{2}$	032	0 51	35 48	0 27	34 39	(2)
i	02	$1 \frac{1}{2}$	021	0 37	45 20	0 23	45 47	1
w	0 $\frac{1}{2}$	10	014	115 44	0 38	?	2 25	1
α	$\bar{1} \bar{2}$	$\frac{1}{2} \bar{1}$	$\bar{1}22$	—152 33	36 32	—155 08	38 59	1
β	21	$\bar{3} \frac{1}{2}$	211	84 27	54 59	84 15	58 23	1
γ	44	$\frac{3}{2} \frac{3}{2} \frac{3}{2}$	441	—45 30	75 45	—44 27	74 29	1
δ	$\frac{3}{2} \frac{3}{2}$	$\frac{1}{2} \frac{1}{2} \frac{3}{2}$	453	—134 49	52 38	—136 50	53 17	1
e	$\frac{3}{2} \frac{3}{2}$	$\frac{1}{2} \frac{1}{2}$	423	—110 12	44 42	—111 03	44 30	1
ξ	5 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2} \frac{3}{2}$	10 $\bar{1} \bar{2}$	108 21	74 58	109 50	73 10	1

Von diesen Flächen sind gegen Gulewitsch $y, w, \alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta$ neu, sie können aus oben dargelegten Gründen alle als unsicher gelten, die Fläche w , die an einem Krystall ziemlich groß entwickelt war, dürfte wohl durch die Zwillingsbildung zustande gekommen sein. (Ausfällung eines einspringenden Winkels.) Charakteristisch ist, daß an fast jedem Krystall andere Kopfflächen entwickelt waren, auch an den beiden Individuen eines Zwillings, wie dies die Figur darstellt. Die Krystalle sind darum wahrscheinlich als triklin pedial zu bezeichnen.

e und f können durch die Zwillingsbildung verwechselt sein, ebenso r und y , daher die Angabe der Flächenanzahl in Klammer.

Leider gibt Gulewitsch keine Zeichnung der von ihm gemessenen Krystalle.

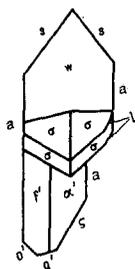


Fig. 1.

Kopfbild.

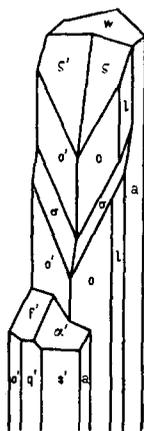


Fig. 2.

Perspekt. Bild.

Auf Grund dieser Befunde ist wohl der Schluß unabweislich, daß die Basen des Fliegenpilzes im wesentlichen nur aus Cholin¹ bestehen und daß ein Stoff von der Zusammensetzung des Muskarins nicht zu finden ist. Harnack (l. c.) hatte wohl eine vollständige Analyse des Muskarindoppelsalzes gegeben, aber aus späterer Zeit liegt nicht mehr viel analytisches Material vor; so führte z. B. Nothnagel (l. c. je eine Au- und Pt-Bestimmung in den Doppelsalzen aus und fand mit der Schmiede-

¹ Indessen sind doch einige Umstände anzuführen, die darauf hinweisen, daß die Pilzbase nicht völlig einheitlich ist. So bilden zwar synthetisches Cholinchlorid und das Pilzbasenchlorid in ganz ähnlicher Weise einen nie völlig erstarrenden Krystallbrei, doch konnten nie die langen, fadenartigen Krystallisationen des natürlichen Produktes bei dem künstlichen beobachtet werden. Auch das natürliche Goldsalz krystallisiert viel besser als das künstliche, daher seine äußere größere Ähnlichkeit mit dem Goldsalz des Betainaldehyds als mit dem chemisch identischen, synthetischen Produkt. Auch die Schmelzpunkte differieren etwas: synthetisches Cholingoldchlorid schmilzt bei 250°, die Verbindung der Pilzbase bei 256 bis 257°, die analogen Produkte aus verschiedenen anderen Pflanzen meist bei 247 bis 248°. Endlich gibt die Pilzbase die Rotfärbung mit Diazobenzolsulfosäure und Natriumamalgam, sonst aber keine Aldehydreaktionen.

berg'schen Formel übereinstimmende Werte; zugleich aber sprach er die Identität des Pilzmuskarins mit dem Cholinmuskarin aus, von dem nunmehr völlig feststeht, daß es ein Körper anderer Natur und Zusammensetzung ist. Gerade der Fall des Cholinmuskarins beweist, daß auf diesem Gebiete aus den eingangs angeführten Gründen Irrtümer vorgekommen sind, und bestärkt den Verdacht, daß auch im Falle des Pilzmuskarins ein solcher vorliegt. Nachdem ein Körper von der Zusammensetzung des Muskarins nicht zu finden ist, bliebe noch, um die Annahme einer giftigen Trimethylammoniumbase im Fliegenpilz aufrechtzuerhalten, der Ausweg übrig, ein Isomeres des Cholins als Träger der Giftwirkung anzusehen. Als solches böte sich das bisher weniger beachtete Isocholin¹ dar, das einen asymmetrischen Kohlenstoff besitzt und daher als optisch aktiver Stoff auftreten könnte; die Formel des Isocholins wäre $N(CH_3)_3.OH.CH.OH.CH_3$. Nun sind aber die Pilzbasen optisch inaktiv (eine Lösung, die in 100 cm^3 Wasser 18 g der Basenchloride enthält, zeigte im 1-dm-Rohr keine Spur einer Drehung). Dadurch wird auch, nebenbei bemerkt, der am Schlusse des synthetischen Teiles erwähnten Hypothese der Boden entzogen. Abgesehen davon, ist es auch nicht recht wahrscheinlich, daß das mit dem physiologisch wenig wirksamen Cholin isomere und ihm strukturell ganz ähnliche Isocholin eine auffallende Giftigkeit besitzen sollte. Im ganzen drängen also die rein chemischen Beobachtungen zu dem Schlusse, daß die »typische Muskarinwirkung« der Pharmakologen gar nicht mit Trimethylammoniumbasen zusammenhängt. Bedenkt man, daß die physiologischen Versuche nur selten mit chemischen Individuen, deren Reinheit außerdem erstlich zu bezweifeln ist, sondern meist mit mehr oder weniger vorgereinigten Pilzsäften ausgeführt wurden, so hat die Annahme nichts Unwahrscheinliches, daß die Muskarinwirkung von Stoffen ausgeht, die eine Giftigkeit höherer Größenordnung aufweisen und bereits in minimalen Mengen (als bisher unbeachtete Begleitkörper) ihre auffallende Wirkung ausüben. Es wird sich also wohl um Toxine handeln. Diese Meinung steht in voller Übereinstimmung mit den Erfahrungen und Ansichten von Kung² und Trier³ wie auch neuerer Pharmakologen⁴ und bleibt auch aufrecht gegenüber der neuesten Mitteilung von H. King⁵ über die Darstellung des Muscarins, da — nach dem Referat zu urteilen — ein ausreichender analytischer Untergrund auch in dieser Arbeit fehlt; das Gleiche

¹ G. Meyer, Berl. Ber., 16, 207 (1883).

² Zeitschr. f. physiol. Chemie, 91, 241 (1914).

³ Schweiz. Apotheker-Zeitung, 52, 729 (1914).

⁴ z. B. Rabe, Arch. f. exper. Path. u. Therapie, 9, 352 (1911) und Radais und Sartory, Compt. rend., 153, 1527 (1911).

⁵ Chem. Zentralbl. 1923. III, 310.

scheint von einer Veröffentlichung S. Scelbas¹ zu gelten. Wer trotz der bisherigen Erfahrungen das Muscarin noch weiterhin als Trimethylammoniumbase auffassen wollte, müßte zeigen, daß auf eine sicher reproduzierbare Weise eine chemisch-analytisch und physikalisch ausreichend definierte und vom Cholin unzweifelhaft verschiedene Base erhalten werden kann.

Chem. Zentralbl. 1923, III, 1148.
