

16. Darstellung und Eigenschaften des Acetyl-d₃-cholins¹⁾

von H. Erlenmeyer und H. Lobeck.

(30. XII. 36.)

Um zu erfahren, welchen Einfluss ein Ersatz von Wasserstoff durch Deuterium auf die Eigenschaften pharmakologisch wirksamer Verbindungen hat, musste zur vergleichenden Untersuchung ein Stoff gewählt werden, dessen Wirksamkeit insbesondere einer wasserstoffhaltigen Gruppe zuzuschreiben war. Sodann musste der Wasserstoff dieser Gruppe nicht „aktiv“, sondern austauschbeständig sein, und es musste sich die Wirksamkeit des Stoffes möglichst quantitativ messend erfassen lassen.

Von den bekannten pharmakologisch wirksamen Verbindungen genügt nun weitgehendst das Acetyl-cholin diesen Anforderungen. Es ist bekannt, wie stark die Wirksamkeit dieser Molekel von der Acetylgruppe abhängt. Gegenüber Cholin wird die Wirksamkeit durch die Veresterung mit Essigsäure um das 1000—100 000 fache gesteigert. Die Wirkung des Propionyl-cholins wiederum ist um etwa 3 Zehnerpotenzen schwächer als die des Acetyl-cholins²⁾. Die Möglichkeit, die Wirkung des Acetyl-cholins im pharmakologischen Experiment quantitativ zu messen, ist bekannt.

Für die Synthese des Acetyl-d₃-cholins stellten wir uns ein Acetyl-d₃-chlorid her. Zu diesem Zwecke liessen wir nach den Angaben von *Melsens*³⁾ auf eine Lösung von trichloressigsaurer Kalium⁴⁾ in Deuteriumoxyd Kaliumamalgam wirken. Das hierbei durch Ersatz der drei Chloratome durch Deuterium gewonnene Kalium-acetat-d₃ wird mit absolutem Alkohol aus der vorher mit Kohlendioxyd gesättigten und getrockneten Reaktionsmasse extrahiert.

Die Überführung des zuerst im Vakuum geschmolzenen Kalium-acetats-d₃ in Acetyl-d₃-chlorid erfolgt durch Reaktion mit Phosphor-oxychlorid. Bei der anschliessenden Destillation geht das Acetyl-d₃-chlorid zwischen 47 und 51° über. Acetyl-d₃-chlorid, in trockenem Äther gelöst, wird sodann mit einer ätherischen Lösung von Äthylenbromhydrin in β-Bromäthyl-acetat-d₃ übergeführt⁵⁾, wobei wir fanden, dass ein Zusatz von Pyridin von Vorteil ist⁶⁾. Nach dem Zusatz von Wasser wurde aus der mit verdünnter Schwefelsäure

¹⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle dem *Aluminium-Fonds*, Neuhausen, danken für die Unterstützung unserer Untersuchungen, wodurch uns ein präparatives Arbeiten mit Deuteriumoxyd möglich wurde.

²⁾ Siehe *Reid Hurst*, J. Pharmacol. exptl. Therap. I, 303 (1910) und *A. Blankart*, Festschrift *E. Barell*, Basel 1936, S. 284.

³⁾ A. 42, 111 (1842).

⁴⁾ Krystallwasserfrei und getrocknet.

⁵⁾ Siehe *Fourneau* und *Page*, Bl. [4] 15, 546 (1914).

⁶⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. *Stenzl* für das bekundete Interesse an dieser Synthese danken.

und Natriumcarbonatlösung gereinigten und getrockneten ätherischen Lösung β -Bromäthyl-acetat-d₃ isoliert und durch Destillation gereinigt. Nach den Angaben von *Fourneau* und *Page*¹⁾ wird β -Bromäthyl-acetat-d₃ mit einer Lösung von Trimethylamin in Benzol zur Reaktion gebracht und das resultierende Acetyl-d₃-cholin-bromid dann zweimal aus absolutem Alkohol umkristallisiert.

Die potentiometrische Brombestimmung des Acetyl-d₃-cholin-bromids ergab unter Verwendung einer Mikrobürette:

0,0275 g verbrauchten 1,20 cm³ 0,1 n.-AgNO₃ Lösung
Mol.-Gew. Ber. 229 Gef. 229

Die Isotopenanalyse²⁾ des gleichen Präparates ergab: für 0,1147 g 0,013220 g D₂O; $x = 2,635$ und entsprechend die Isotopenformel:



Die pharmakologischen Wirkungen³⁾ des Acetyl-d₃-cholin-bromids stimmen mit den Wirkungen des in analoger Weise hergestellten normalen Acetyl-cholin-bromids qualitativ völlig überein. Die Empfindlichkeit des isolierten Froschherzens für Differenzen in der Acetyl-cholinkonzentration reichte nicht aus, um einen quantitativen Unterschied in der Wirkung der beiden Präparate nachzuweisen. In Blutdruckversuchen an Katzen in Numalnarkose bewirken beide Präparate eine Senkung des arteriellen Drucks bei gleichzeitiger Venendrucksteigerung. Hier waren ca. 30% höhere Dosen Acetyl-d₃-cholin-bromid erforderlich, um gleiche Wirkungen zu erzielen wie mit Acetyl-cholin-bromid. Auch am isolierten, durch Eserin sensibilisierten Blutegelmuskel zeigte sich das Acetyl-d₃-cholin-bromid etwa 30% schwächer wirksam. Der Ersatz der drei H-Atome in Acetyl-cholin durch Deuterium hat demnach eine deutliche Abschwächung der parasympathisch erregenden Wirkung zur Folge. Die Wirkung bleibt indessen in der gleichen Größenordnung.

Diese Verminderung der Wirksamkeit gegenüber Acetyl-cholin lässt sich vielleicht in Zusammenhang bringen mit den stärkeren „Wasserstoffbindungen“, die von der CD₃-Gruppe ausgehen und die sich auch in den physikalischen Konstanten der Säure CD₃COOH im Vergleich zu den Konstanten der Säure CH₃COOH auswirken⁴⁾. An der Grenzfläche Wasser-Lipoid wird die CD₃-Gruppe gegenüber der CH₃-Gruppe eine bessere Löslichkeit in Wasser verursachen⁵⁾, womit die geringere Wirksamkeit des Acetyl-d₃-cholins gegenüber dem Acetyl-cholin zusammenhängen kann.

Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

¹⁾ Loc. cit. S. 547, 550.

²⁾ Siehe *H. Erlenmeyer* und *H. Gärtner*, Helv. 19, 129 (1936).

³⁾ Die pharmakologische Prüfung wurde von Herrn Professor Dr. K. Fromherz im pharmakologischen Institut der Chem. Fabrik *F. Hoffmann-La Roche*, Basel, ausgeführt. Wir möchten auch an dieser Stelle hierfür unseren besten Dank sagen.

⁴⁾ Siehe *C. L. Wilson*, Soc. 1935, 492.

⁵⁾ Auch für die Säure C₆D₅COOH fanden wir eine grösse Löslichkeit in Wasser als für die Säure C₆H₅COOH. Siehe Helv. 19, 793 (1936).