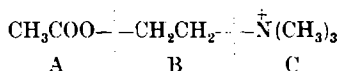


97. Dimethyl-(β -acetoxyäthyl)-sulfonium-chlorid, das Schwefel-analogon des Acetyl-cholin-chlorids

von V. Prelog, S. Juhász, A. Režek und P. Stern.

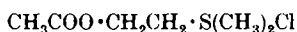
(25. VI. 42.)

Das grosse Interesse, welches Acetyl-cholin als „Vagusstoff“ beansprucht, regte zu verschiedenartigen chemischen Variationen seiner Molekel an¹⁾. Diese lassen sich in drei Gruppen einteilen: die Veränderungen der Estergruppe A, der Kohlenstoffkette B und der quartären Ammoniumgruppe C.



Bei der letzten Art von Umwandlungen kamen *Welch* und *Roepke*²⁾ zu dem interessanten Ergebnis, dass man die Trimethyl-ammonium-Gruppe durch eine Trimethyl-phosphonium- oder Trimethyl-arsonium-Gruppe ersetzen kann, ohne die Wirkung des Acetyl-cholins als „Vagusstoff“ qualitativ zu ändern. Quantitativ wird die Wirkung durch die Vertauschung des Stickstoffs mit den Elementen derselben Gruppe des periodischen Systems abgeschwächt, und zwar bei dem „Phospho“-cholin-chlorid im Verhältnis von etwa 100:8 und bei dem „Arseno“-cholin-chlorid im Verhältnis von etwa 100:1. Das spezifische Ferment der Acetyl-cholin-Spaltung im Organismus, die Cholin-Esterase, wirkt auf beide Verbindungen qualitativ und quantitativ fast gleich wie auf Acetyl-cholin-chlorid, die schwächere pharmakologische Wirkung ist also nicht auf eine grössere Spaltungsgeschwindigkeit zurückzuführen.

Wir haben im Rahmen einer Reihe von Arbeiten, die unternommen wurden, um den Stickstoff in verschiedenen biogenen Aminen durch Schwefel zu ersetzen, auch das bisher unbekannte Schwefel-analogon des Acetyl-cholin-chlorids, das Dimethyl-(β -acetoxy-äthyl)-sulfonium-chlorid



dargestellt (wir bezeichnen es in dieser Arbeit abgekürzt als ASCh).

Die Darstellung der empfindlichen Verbindung gelang durch schonende Acetylierung des Dimethyl-(β -oxyäthyl)-sulfonium-chlorids³⁾ mit Acetylchlorid. Wegen der geringen Wärmestabilität des Sulfonium-Salzes und seiner Neigung zum Zerfall haben die früheren

¹⁾ Vgl. Zusammenstellung in *Guggenheim*, Die biogenen Amine, 3. Aufl., 1940, S. 141.

²⁾ *J. Pharmacol. exptl. Therap.* **55**, 118 (1935); **56**, 319 (1936); **59**, 264 (1937).

³⁾ *J. v. Braun, E. Anton und K. Weisbach*, *B.* **63**, 2859 (1930).

Versuche zur Herstellung des ASCh von *R. R. Renshaw, N. Bacon* und *J. H. Roblyer*¹⁾ nicht zum Ziele geführt, und auch unsere Versuche, die Verbindung auf anderen Wegen herzustellen, blieben ohne Erfolg.

Die pharmakologische Untersuchung des ASCh und das Studium seines Verhaltens zu Cholin-esterase führte zu folgenden Ergebnissen: Qualitativ ist die pharmakologische Wirkung auf die bekannten Versuchsobjekte, das isolierte Froschherz, den isolierten Dickdarm des Meerschweinchens, die Dorsalmuskulatur des Blutegels und den Arterien-Blutdruck der Katze, derjenigen des Acetyl-cholin-chlorids sehr ähnlich. Quantitativ ist die Wirkung im Verhältnis von etwa 10:1 abgeschwächt.

Die Wirkung der Cholin-esterase auf das ASCh konnte qualitativ durch die starke Sensibilisierung des Blutegel-Präparates und die Verlängerung der Einwirkungsdauer auf das isolierte Froschherz in Gegenwart geringer Mengen von Physostigmin demonstriert werden. Die Hydrolyse des ASCh durch Cholin-esterase wurde dann auch quantitativ verfolgt. Die Cholin-esterase des Pferdeserums und des hepatopankreatischen Saftes der Weinbergschnecke (*Helix pomatia*) beschleunigen die hydrolytische Spaltung des ASCh etwas schwächer als diejenige des Acetyl-cholin-chlorids. Die fermentative Spaltung durch die Cholin-esterase des Pferdeserums lässt sich durch Physostigmin vollständig inhibieren, während die Esterase der Weinbergschnecke ebenso wie bei Acetyl-cholin-chlorid sehr wenig beeinflussbar ist²⁾. Durch die Spaltung im Organismus erhält ASCh den Charakter eines sogenannten „Potentialstoffes“³⁾, was durch die Dauerinfusionsversuche bewiesen werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Ersatz der Trimethylammonium-Gruppe durch die Dimethyl-sulfonium-Gruppe im Acetylcholin zu einer Verbindung führt, die sowohl pharmakologisch als auch ihrem Verhalten gegen Cholin-esterasen nach dem Acetylcholin sehr ähnlich ist. Die pharmakologische Wirksamkeit ist abgeschwächt im Verhältnis von etwa 10:1 und die Beschleunigung der hydrolytischen Spaltung durch Cholin-esterasen ist kleiner.

Experimenteller Teil.

Dimethyl-(β -oxyäthyl)-sulfoniumchlorid.

4,52 g Methyl-(β -oxyäthyl)-sulfid⁴⁾ wurden mit 5 cm³ Methyljodid einige Stunden unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen des Reaktionsgemisches scheidet sich das Sulfonium-jodid kristallinisch

¹⁾ Am. Soc. **48**, 519 (1926).

²⁾ A. Režek und G. Haas, Bioch. Z. **312**, 114 (1942).

³⁾ Vgl. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. exptl. Therap.* **179**, 229 (1937).

⁴⁾ Kirner, Am. Soc. **50**, 2451 (1928); Windus und Schildneck, *Organic Syntheses*, **14**, 54 (1934).

aus. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 cm³ Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Die wässrige Lösung des Sulfonium-jodides wurde mit einer frisch dargestellten Silberchlorid-Suspension geschüttelt, um das Jodid in das Chlorid zu überführen. Die von Silberhalogeniden abfiltrierte Lösung wurde dann im Vakuum bei 35° zur Trockne eingedampft. Das Sulfonium-chlorid erstarrte zu einer sehr hygroskopischen, krystallinischen Masse. Es wurde durch Überführung in das gut krystallisierende Hexachloroplatinat charakterisiert. Orangefarbige Krystalle, die aus Alkohol umkrystallisiert bei 191—192° schmelzen.

3,621 mg Substanz gaben 1,124 mg Pt
 $C_6H_{22}O_2S_2Cl_6Pt$ Ber. Pt 31,37. Gef. Pt 31,04.

Dimethyl-(β -acetoxyäthyl)-sulfonium-chlorid.

Das durch azeotrope Destillation mit reinem Chloroform scharf getrocknete Dimethyl-(β -oxyäthyl)-sulfonium-chlorid aus der vorigen Operation wurde mit 30 cm³ reinem und trockenem Chloroform versetzt, wobei sich zwei Schichten bildeten. Unter Rühren wurden bei Zimmertemperatur 10 cm³ reines Acetylchlorid zugetropft. Nach 24 Stunden wurde die homogene Lösung im Vakuum bei Zimmertemperatur verdampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet; nach kurzer Zeit erstarrte das Produkt zu einer krystallinischen Masse, die sich nicht aus den üblichen Lösungsmitteln umkrystallisieren liess. Es wurde darum auf einem Tonteller scharf abgepresst und im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

24,858 mg Subst. verbrauchten 4,131 cm³ 0,03256 n. NaOH
 (Acetylbestimmung nach Kuhn-Roth)

$C_6H_{13}O_2S_2Cl$ Ber. CH_3CO 23,31 Gef. CH_3CO 23,27%

Das Chlorid gab mit *Reinecke's* Salz ein charakteristisches, aus Methanol in langen Nadeln krystallisierendes Reineckat vom Smp. 147—149°.

2,516 mg Subst. gaben 0,392 cm³ N₂ (21,5°, 766 mm)
 $C_{10}H_{19}O_2S_2N_6Cr$ Ber. N 17,98 Gef. N 18,20%

Pharmakologische Prüfung¹⁾.

Die minimale letale Dosis des ASch, an 20 g schweren weissen Mäusen bei subcutaner Darreichung bestimmt, beträgt 5 mg; der Tod erfolgte im Krampf.

Auf das isolierte Froschherz nach *Straub* wirkt die Verbindung noch in Grenzkonzentrationen von 10⁻⁷—10⁻⁸. Durch Einwirkung einer Lösung von 5 × 10⁻⁶ Physostigmin-sulfat wird die Wirkung, welche bei der Grenzkonzentration nur kurz andauert, bedeutend verlängert.

Der isolierte Dickdarm des Meerschweinchens wird durch eine Lösung des ASch von der Konzentration 10⁻⁶ stark kontrahiert.

¹⁾ Die pharmakologische Prüfung wurde im Pharmakologischen Laboratorium der *Kaštel A.G.*, Zagreb, durchgeführt.

Der Krampf lässt sich durch Atropin, aber nicht mit Papaverin verhindern.

Auf die Dorsalmuskulatur des Blutegels wirkt ASCh in einer Grenzkonzentration von 10^{-5} . Durch Sensibilisierung mit Physostigmin-sulfat (2×10^{-6}) erhält man noch eine starke Kontraktion mit einer Lösung von der Konzentration 10^{-8} .

Auf die Blutgefäße des Froschpräparates nach *Trendelenburg* wirkt das ASCh noch in einer Verdünnung von 10^{-6} stark dilatierend.

Der quantitative Vergleich mit dem Acetyl-cholin-chlorid, welcher durch Messung der Arterien-Blutdruck-Senkung bei der Katze erfolgte, führte zu dem Ergebnis, dass ASCh etwa im Verhältnis von rund 10:1 schwächer wirkt. Einen Dauerinfusionsversuch veranschaulicht Figur 1.

Katze ♀ 1,5 kg wurde mit Chloralose (0,07 g/kg per os) narkotisiert und der Arterien-Blutdruck der linken A. femoralis mit einem registrierenden Manometer gemessen. Die Substanz-Lösung wurde mit einer Dauerinfusionsspritze nach *Müller*¹⁾ in die rechte V. femoralis eingespritzt. 1:1 γ ASCh, 2:5 γ ASCh, 3: Chlorazol zur Verhinderung der Blutgerinnung, 4—5:10 γ ASCh/min., 6—7:50 γ ASCh/min. Zeitmarken 30".

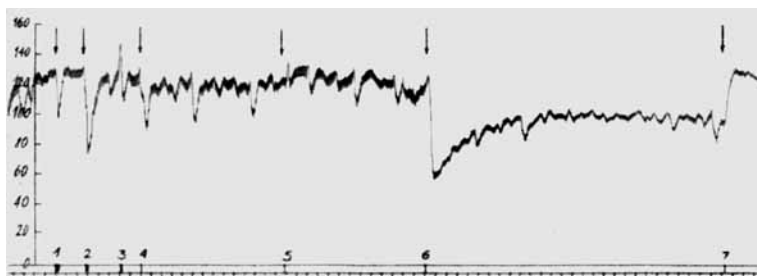


Fig. 1

Spaltungsversuche mit Cholin-esterasen²⁾.

Als Fermente kamen zwei Pferdesera (PSI und PSII, bei $+5^{\circ}$ aufbewahrt) und eine 7-proz. Lösung des Abdampfrückstandes des hepatopankreatischen Saftes der Weinbergschnecke (HP, die Konzentration entsprach etwa der Hälfte der Konzentration des Nativsaftes) zur Anwendung. Als Inhibitor wurde 0,1 cm³ einer 0,1-proz. Lösung von Physostigmin-salicylat zugegeben. Neben ASCh wurde als Substrat auch Acetyl-cholin-chlorid „Roche“ (ACh) verwendet.

¹⁾ Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. exptl. Therap. **194**, 426 (1940).

²⁾ Die Versuche wurden in dem Institut für Chemie an der tierärztlichen Fakultät der Universität Zagreb durchgeführt.

Das Gemisch von Ferment, Inhibitor und Substrat wurde immer auf 10 cm³ verdünnt. Die Versuchsansätze wurden dann mit 1 cm³ Bromthymolblau-Lösung (0,08-proz. in Wasser) versetzt und durch Zugabe von 0,005-n. Natronlauge auf p_H 6,0—7,6 gehalten. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle veranschaulicht:

Nr.	Ferment cm ³	Inhibi- tor	Substrat mg	Proz. der abgespalt. CH ₃ COOH nach				
				15'	30'	60'	90'	1035'
a) Vergleich mit Acetyl-cholin-chlorid (ACh)								
1	PSI 0,5	—	ASCh 10	1,8	7,4	13,8	19,4	—
2	—	—	ASCh 10	0	0	0	0	—
3	PSI 0,5	—	ACh 10	8,3	21,3	34,8	47,3	—
4	—	—	ACh 10	0	0	0	0	—
5	PSI 0,5	—	ASCh 20	2,3	4,8	—	10,8	—
6	PSI 0,5	—	ACh 20	4,8	11,8	—	25,7	—
b) Die Inhibitorwirkung des Physostigmins auf Pferdeserum-Cholin-esterase								
7	PSII 0,1	—	ASCh 10	1,0	2,3	4,6	6,9	24,9
8	PSII 0,1	+	ASCh 10	0	0	0	0	0
9	PSII 0,5	—	ASCh 10	3,7	14,4	21,8	29,2	54,8
10	PSII 0,5	+	ASCh 10	0	0	0	0	0
c) Versuche mit dem hepatopankreatischen Saft der Weinbergschnecke								
11	HP 0,1	—	ASCh 10	1,0	2,3	3,6	4,9	30,8
12	HP 0,1	+	ASCh 10	0	1,0	2,0	3,0	27,0
13	HP 0,5	—	ASCh 10	3,7	11,8	17,6	23,8	63,1
14	HP 0,5	+	ASCh 10	2,8	9,7	15,7	21,3	60,2

Laboratorium für organische Chemie der Technischen Fakultät,
Universität, Zagreb, und Laboratorium für organische Chemie
der ETH Zürich.

98. Über den Abbau von *d*-Aminosäuren durch *d*-Aminosäure-oxydase

von P. Karrer, H. Koenig und R. Appenzeller.

(26. VI. 42).

Vor einiger Zeit hat der eine von uns mit *H. Frank*¹⁾ das Verhalten verschiedener *d*-Aminosäuren gegen *d*-Aminosäure-oxydase untersucht, die aus reinem Lactoflavin-adenin-dinucleotid²⁾ und dem spezifischen Protein aus Hammelnieren²⁾ künstlich zusammengestellt worden war (im Folgenden als „rekonstruiertes“ Ferment

¹⁾ Helv. 23, 948 (1940).

²⁾ Warburg und Christian, Bioch. Z. 298, 150 (1938).