

Zur Kenntnis des Scopolamins.

Von

Richard Willstätter und Ernst Hug.

(Mitteilung aus dem chemischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich.)

(Der Redaktion zugegangen am 20. April 1912.)

Theoretischer Teil.

Die Haltbarkeit des Scopolamins ist eine wichtige Frage, die von Pharmakologen und Ärzten häufig erörtert und sehr verschieden beantwortet wird. In den letzten Jahren sind namentlich aus den Instituten von H. Kionka und von A. Heffter entgegengesetzte Urteile über die Beständigkeit von Scopolaminlösungen veröffentlicht worden.

Kionka¹⁾ schreibt in seiner Untersuchung einleitend: »Scopolamin gilt von jeher als schlecht haltbares und in seiner Zusammensetzung möglicherweise ungleiches Präparat.« Er prüft die Haltbarkeit mit dem Ergebnis, daß die Lösung von Scopolaminsalz beim Aufbewahren in einigen Monaten eine Einbuße an optischer Aktivität infolge von Autoracemisation erleide. Nichtsdestoweniger ergibt seine pharmakologische Untersuchung, daß die Wirkung der Scopolaminlösung beim Aufbewahren sich weder qualitativ und quantitativ irgendwie ändere.

Ganz abweichend sind die Ergebnisse der im Institut Heffters ausgeführten Arbeit von H. Langer;²⁾ er findet, daß das Scopolamin sich beim Aufbewahren der Lösung in sterilen Ampullen derart verändere, daß z. B. die Wirkung an Froschherzen in 5 Monaten auf ein Drittel, in 9 Monaten auf ein Siebzehntel zurückgehe.

Es wäre von großem Interesse, chemische Veränderungen beim Aufbewahren dieses Alkaloids und des analog konsti-

¹⁾ H. Kionka, Therapie der Gegenwart, Bd. 49, S. 11 (1908).

²⁾ H. Langer, Therapeutische Monatshefte, Bd. 26, Heft 2, S. 121 (1912).

tuieren Atropins zu finden. Deshalb haben wir die Frage der Haltbarkeit in Lösung mit chemischen Methoden untersucht.

Im Molekül des Scopolamins sind folgende Variationen und Veränderungen möglich:

1. Das Scopolamin wird optisch aktiv, nämlich linksdrehend, zur Anwendung gebracht und zwar mit verschiedenem Drehungsvermögen. Ferner findet es sich racemisch im Handel. Differenzen in den pharmakologischen Beobachtungen könnten auf der optischen Verschiedenheit der Handelsprodukte sowie auf der optischen Veränderung eines bestimmten Präparates durch Autoracemisation beruhen.

2. Bei dem Aufbewahren in Lösung kann Hydrolyse der Estergruppen erfolgen, das Alkaloid kann in tropasaures Scopolin übergehen.

3. Im Rest der Tropasäure kann ein Molekül Wasser austreten, das Alkaloid kann sich also in eine dem Apotropin analoge Apo Verbindung umwandeln. Eine Umwandlung in Apotropin selbst, die von Medizinern¹⁾ befürchtet wird, ist ausgeschlossen.

4. Im Molekül der basischen Komponente, nämlich in der Oxydgruppe des Scopolins, ist eine Veränderung durch Hydrolyse denkbar.

Drehungsvermögen.

Für unsere Untersuchung haben Präparate von Scopolamin hydrobromicum gedient, welche wir von der Firma F. Hoffmann-La Roche in Grenzach (Baden) bezogen haben. Das Salz war linksdrehend, sein spezifisches Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{18} = -26,0^\circ$ stimmte mit der Angabe von E. Schmidt²⁾ überein, es war nur ein klein wenig höher als das bisher in der Literatur verzeichnete Drehungsvermögen.

Die optische Aktivität des Salzes änderte sich bei langem Aufbewahren der Lösung nicht im geringsten. Diese Beobachtung steht in vollem Einklang mit den Untersuchungen von

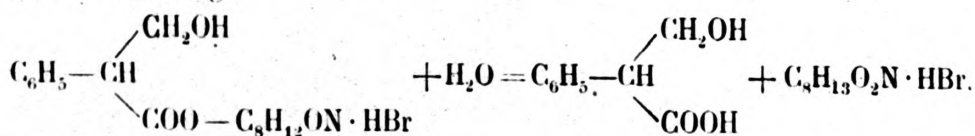
¹⁾ J. Gauss, Münchener med. Wochenschr., 1907, S. 157.

²⁾ E. Schmidt, Arch. d. Pharm., Bd. 230, S. 207 (1892).

J. Gadamer,¹⁾ der gezeigt hat, daß sich wohl die freien Solanaceenbasen, aber nicht ihre Neutralsalze autoracemisieren.

Hydrolyse der Estergruppe im Scopolamin.

Wenn Scopolamin in der Lösung seines Salzes hydrolytisch zersetzt wird unter Bildung von Scopolin und Tropasäure nach der Gleichung:



dann wird der Gang der Hydrolyse durch das Auftreten von Säure kenntlich.

Unsere Lösung des Handelspräparates von bromwasserstoffsäurem Scopolamin war 0,5⁰/₁₀ig. Sie reagierte auf Methylrot nicht vollkommen neutral, sie gab mit demselben eine dem Übergangspunkt nahestehende rote Nuance; mit 8⁰/₁₀₀ von einem Äquivalent Alkali schlug der Indikator in gelb um.

Beim Aufbewahren der Lösung z. B. innerhalb 250 Tagen haben wir den Neutralisationspunkt ganz unverändert gefunden. Keine Spur Säure war gebildet. Die schwach saure Reaktion der Handelsprodukte beruht auf einer kleinen Verunreinigung durch Bromwasserstoff; das reine Salz reagiert neutral. Es verdient untersucht zu werden, ob vielleicht Differenzen in den Wasserstoffionenkonzentrationen der Handelspräparate für irgendwelche Schwankungen bei den pharmakodynamischen Beobachtungen verantwortlich gemacht werden können, ähnlich wie kleine Differenzen in der Wasserstoffionenkonzentration viele Enzymreaktionen beeinflussen.

Um solche möglichen Differenzen auszuschalten, mag es sich empfehlen, das Salz mit neutraler Reaktion für die Prüfung anzuwenden.

Apoverbindung.

W. Luboldt²⁾ hat einmal ohne Erfolg versucht, durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Scopolamin Apo-

¹⁾ J. Gadamer, Arch. d. Pharm., Bd. 239, S. 294 (1901).

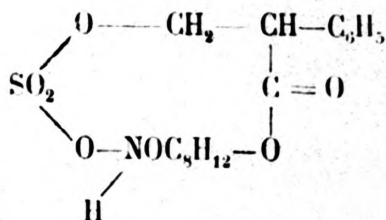
²⁾ W. Luboldt, Arch. d. Pharm., Bd. 236, S. 15 (1889).

scopolamin darzustellen. Hieraus schließt Kionka, daß bei der Veränderung von Scopolamin in den Lösungen die Bildung einer Apoverbindung nicht wahrscheinlich sei. Indessen gelingt es leicht und quantitativ, die Abspaltung von Wasser im Scopolamin vorzunehmen und das Aposcopolamin in krystallisiertem Zustand zu isolieren.

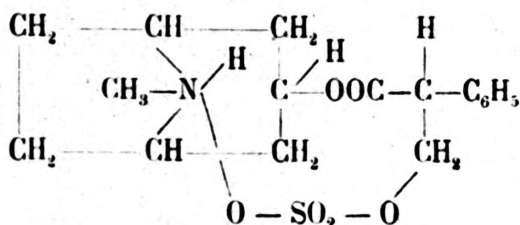
Bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Atropin oder Scopolamin bleibt das Alkaloid gesättigt: verdünnt man die saure Lösung, so ist sie gegen Permanganat und gegen Brom vollkommen beständig. Sobald man aber die Flüssigkeit mit Kalilauge alkalisch macht, enthält sie quantitativ Apoatropin bezw. Aposcopolamin. Man braucht nur wieder anzusäuern und findet jetzt die Lösung unbeständig gegen Permanganat und gegen Brom. Das Aposcopolamin läßt sich aus der alkalischen Flüssigkeit isolieren; wir beschreiben im experimentellen Teil die schöne Base.

Aus diesen Beobachtungen folgt, daß die Lösungen von Atropin und Scopolamin in konzentrierter Schwefelsäure Verbindungen von einer neuen Art enthalten, die in saurer Lösung keine ungesättigten Derivate liefern, die aber in alkalischer Lösung quantitativ zerfallen unter Bildung der Apoalkaloide. Diese Zwischenprodukte lassen sich ausgezeichnet fassen, wenn man die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure verdünnt und mit Ammoniak neutralisiert. Dann krystallisieren die Verbindungen der Alkaloide mit Schwefelsäure aus, nicht etwa die schwefelsauren Salze, sondern die Schwefelsäureester, welche durch die Reaktion der alkoholischen Hydroxylgruppe des Tropa-säurerestes mit einem Hydroxyl der Schwefelsäure gebildet sind.

Diese Esterschwefelsäuren sind natürlich zu inneren Salzen abgesättigt:

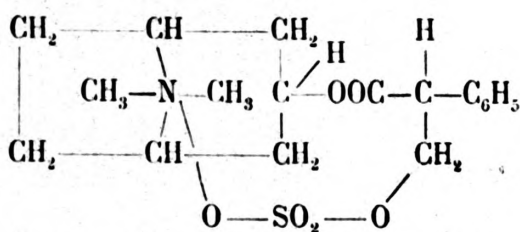


Scopolaminschwefelsäure.



Atropinschwefelsäure.

In gleicher Weise liefern die quaternären Ammoniumverbindungen des Atropins und Scopolamins Esterschwefelsäuren mit intramolekularer Salzbildung, z. B.



Atropinmethyllumoniumschwefelsäure.

Anstatt mittels Schwefelsäure kann man auch mit Hilfe von Chlorwasserstoff die Bildung des Aposcopolamins bewirken. Man ersetzt im Tropasäurerest des Alkaloids durch Behandeln mit Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid das alkoholische Hydroxyl durch Chlor und erhält so den Chlorhydratropasäureester des Scopolins. Dieser ist in saurer Lösung gesättigt und beständig; sobald aber die chlorierte Base isoliert und ihre ätherische Lösung abgedampft wird, isomerisiert sie sich zum Chlorhydrat des Aposcopolamins. Diese Reaktion ist bei dem auf synthetischem Wege erhaltenen analogen Derivate des Atropins von R. Wolfenstein und L. Mamlock¹⁾ aufgefunden worden.

Das Aposcopolamin läßt sich außer mit Permanganat auch durch die Addition von Brom nachweisen. In wässriger Lösung gibt das Aposcopolaminsulfat eine flockige Perbromidfällung und kann daher mit Brom nicht quantitativ bestimmt werden. Arbeitet man hingegen in starker Schwefelsäure, so erfolgt glatt die Entfärbung von 1 Mol. Brom ohne Perbromidbildung. Damit ist eine Methode gegeben, um quantitativ in Gemischen von Scopolamin oder Atropin mit den Apoalkaloiden die letzteren zu bestimmen.

¹⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 41, S. 723 (1908).

Es hat sich indessen gezeigt, daß bei beliebigem Aufbewahren der wässerigen Lösung von Scopolaminhydrobromid keine Spur Apoverbindung entsteht.

Die Beständigkeit des Scopolins.

Das Scopolin enthält zwei Sauerstoffatome mit verschiedenen Funktionen: das eine in der Form einer alkoholischen Hydroxylgruppe, welche die Tropasäure bindet, das zweite ist weder als Hydroxyl- noch als Carbonylgruppe vorhanden, denn Scopolin ist gegen Phenylhydrazin und Hydroxylamin indifferent.¹⁾ Es bleibt also nur übrig, das zweite Sauerstoffatom ätherartig gebunden anzunehmen.

Um zu prüfen, ob diese Oxydgruppe im Scopolin vielleicht einen Angriffspunkt für Veränderungen durch Hydrolyse bietet, haben wir das Verhalten gegen konzentrierte Schwefelsäure vergleichend mit Tropin und Scopolin geprüft. Sie verbinden sich mit der Schwefelsäure wie Scopolamin zu Ester-säuren: beim Alkalischemachen geht infolgedessen wenig Base in Äther. Verdünnt und erhitzt man aber die schwefelsaure Lösung, so werden durch Hydrolyse Tropin und Scopolin unverändert entbunden, und sie lassen sich dann aus alkalischer Flüssigkeit ausziehen.

Die Reaktion der Schwefelsäure erfolgt also nur am Hydroxyl, das ja im Scopolamin nicht frei existiert. Substituieren wir im Scopolin das Hydroxyl durch Chlor, so fehlt für die Schwefelsäure die Reaktionsmöglichkeit und die chlorierte Base läßt sich aus konzentriert-schwefelsaurer Lösung sogar nach dem Erhitzen auf 100° beim Übersättigen mit Alkali ohne Veränderung des ätherartig gebundenen Sauerstoffs wieder gewinnen.

Die Oxydgruppe im Scopolin und Scopolamin zeichnet sich also durch größte Beständigkeit aus.

¹⁾ R. Willstätter, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 29, S. 1578 (1896). — E. Schmidt, Arch. d. Pharm., Bd. 243, S. 559 (1905).

Zusammenfassung.

Scopolaminsalz bleibt beim Aufbewahren in Lösung in allen physikalischen und chemischen Merkmalen unverändert. Dies zwingt zu der Schlußfolgerung, daß es in seiner physiologischen Wirkung keine Veränderung erleidet. Eine pharmakologische Untersuchung, die unter der Leitung des Herrn Prof. Cloetta ausgeführt worden ist und an anderer Stelle veröffentlicht werden soll, hat das Ergebnis der chemischen Methoden vollkommen bestätigt.

Experimenteller Teil.

I. Untersuchung von Lösungen des Socopolaminhydrobromids.

Die optische Aktivität.

Wegen des schon von O. Hesse¹⁾ beobachteten schwankenden Wassergehalts des bromwasserstoffsäuren Scopolamins ist es erforderlich, den Trockenverlust zu bestimmen und das spezifische Drehungsvermögen für das wasserfreie Salz anzugeben. Bei den Literaturangaben fehlt häufig die Wasserbestimmung. Die Beobachtungen über das Drehungsvermögen sind schwankend; dasselbe beträgt nach den zuverlässigsten Angaben annähernd 26°; z. B. haben E. Schmidt und A. Partheil²⁾ beobachtet: $[\alpha]_D = -25,71^\circ$.

Das für unsere Versuche angewandte Hydrobromid erlitt im Vakuum einen Gewichtsverlust von 10,7%. Das spezifische Drehungsvermögen in wässriger Lösung ($c = 4,5$; wasserfreies Salz) betrug: $[\alpha]_D^{18^\circ} = -26,0^\circ$. Die 0,5%ige wässrige Lösung (15 l) des Salzes haben wir mit und ohne kleine Mengen von Toluol in Ampullen aus Jenaer Geräteglas und aus Durax-Glas eingefüllt. Dieselben wurden zugeschmolzen und teils im Dunkeln, teils im Sonnenlicht aufgestellt und nach einem halben Jahre untersucht. Das spezifische Drehungsvermögen bestimmten wir nach dem Öffnen der Ampullen und Einengen der Lösungen

¹⁾ O. Hesse, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 64, S. 353 (1901).

²⁾ E. Schmidt, Arch. d. Pharm., Bd. 230, S. 207 (1892).

bei 45° im Vakuum und fanden es unverändert, nämlich $[\alpha]_D^{18} = -26,1^{\circ}$.

Auch der Schmelzpunkt des bromwasserstoffsäuren Salzes war nach dem Eindampfen der aufbewahrten Lösung zur Trockne genau gleich wie bei frischem l-Hydrobromid, nämlich 195° , während das l + d-Salz bei 180° schmilzt. Bei der Mischprobe aus dem wieder isolierten Salz mit getrocknetem racemischem Hydrobromid sank der Schmelzpunkt auf 182° .

Die Reaktion auf Indikatoren.

Die wässrige Lösung des Handelspräparates vom bromwasserstoffsäuren Scopolamin reagiert sehr schwach sauer und behält diese Reaktion bei langem Aufbewahren in Glasgefäßen. Von der frisch bereiteten 0,5%igen Lösung des Salzes erforderten 40 ccm mit Methylrot als Indikator 1 Tropfen $n/10$ -NaOH zum Umschlag in die Neutralfarbe und 2 Tropfen $n/10$ -NaOH zum völligen Umschlag in gelb. Bei der Neutralisation mit $n/100$ -NaOH ist der Umschlag von Methylrot weniger scharf; für 40 ccm waren 0,45 ccm $n/100$ -NaOH erforderlich.

Nach 175 und 240 Tagen war die Lösung unverändert in der Acidität. Sie erforderte wieder 0,45 ccm $n/100$ -NaOH oder 1—2 Tropfen $n/10$ -NaOH. Sämtliche unter verschiedenen Bedingungen aufbewahrten Lösungen verhielten sich gleich. Hydrolytische Spaltung hat also nicht stattgefunden.

Tropasäure allein und Tropasäure neben Scopolaminsalz oder einem ähnlichen Alkaloidsalz gibt bei der Neutralisation mit Methylrot als Indikator nur annähernd brauchbare Werte. Indessen verrät sich schon eine Beimischung von 1% Tropasäure in unserer Scopolaminsalzlösung durch einen Mehrverbrauch an Alkali bei der Neutralisation.

Die geringe saure Reaktion des Handelspräparates von bromwasserstoffsäurem Scopolamin ist auf eine Beimischung von überschüssigem Bromwasserstoff zurückzuführen.

Als wir das Salz zweimal aus Wasser, dann zweimal aus absolutem Alkohol, endlich wieder aus Wasser umkrystallisierten, ging schon bei den ersten Umkrystallisationen die saure Reaktion zurück und das fünfmal umkrystallisierte Salz

reagierte auf Methylrot neutral; 40 ccm der 0,5%igen Lösung gaben mit Methylrot sofort die Übergangsfarbe und auf Zusatz von einem kleinen Tropfen n_{10} -NaOH Umschlag in entschiedenes Gelb.

Von einem Handelspräparat neutralisierten wir 15 g. gelöst in 50 ccm warmem Wasser, mit Natronlauge (erforderlich zum Umschlag in gelb 3,5 ccm n_{10} -NaOH) und ließen das Salz auskrystallisieren. Aus der mit Methylrot gelb gefärbten Lösung schied sich Hydrobromid aus, das mit dem Indikator die Neutralfarbe gab, sich also ebenso verhielt wie das häufig umkrystallisierte Salz.

Prüfung auf die Bildung einer Apoverbindung.

Zur qualitativen Prüfung auf eine Beimischung von ungesättigtem Alkaloid eignet sich die Permanganatprobe. Am besten wird sie mit der schwefelsauren¹⁾ Lösung des Alkaloides angestellt, das bromwasserstoffsäure Salz ist natürlich nicht für längere Zeit permanganatbeständig, aber doch ausreichend für einen deutlichen Unterschied gegenüber einem mit Apoalkaloid verunreinigten Präparate.

Für die quantitative Bestimmung einer Beimischung von Apoverbindung finden wir die Titration mit Brom in schwefelsaurer Lösung zweckmäßig. Wir versetzen die Probe von 40 ccm 0,5%iger Lösung des bromwasserstoffsäuren Salzes mit 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure, um bei etwaigem Bromverbrauch die Ausscheidung eines Perbromids hintanzuhalten. Wenn keine Apoverbindung vorhanden ist, wird auf Zusatz von 1 Tropfen n_{20} -Brom die Lösung bereits gelb und die Tüpfelprobe auf Jodkaliumstärkepapier gibt deutliche Bläuung.

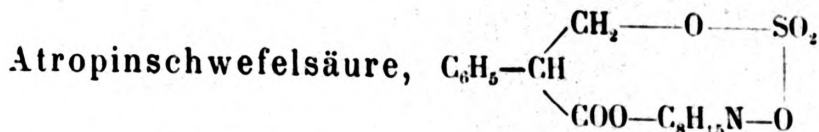
Setzen wir 1% Aposcopolamin (0,0014 g) hinzu, so sind 7 Tropfen n_{20} -Brom erforderlich.

Bei den $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Jahr aufgestellten Proben der Lösung war niemals ein derartiger Verbrauch von Brom zu beobachten, sondern in allen Fällen ergab die Prüfung mit Brom, ebenso

¹⁾ R. Willstätter, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 28, S. 2280 (1895), und Bd. 33, S. 1167 (1900).

wie mit Permanganat, das vollkommene Fehlen eines ungesättigten Alkaloids.

II. Estersäuren aus Scopolamin und Atropin mit Schwefelsäure.



Durch Auflösen von Atropin oder Atropinsulfat in gewöhnlicher konzentrierter Schwefelsäure (für 1 g Alkaloid 4 ccm) wird die Bildung der Estersäure bei gewöhnlicher Temperatur in etwa einer halben Stunde ohne erhebliche Spaltung des Alkaloids bewirkt; die schwefelsaure Flüssigkeit enthält selbst bei längerem Stehen kein Apoptropin, da sie kein Brom zu entfärben vermag. Wir verdünnen die Lösung unter sorgfältiger Kühlung mit Wasser und versetzen sie bis zu schwach alkalischer Reaktion mit Ammoniak. Dann krystallisiert im Laufe einiger Stunden die Atropinschwefelsäure in einer Ausbeute von 50 bis gegen 80% der Theorie aus. Sie läßt sich ohne Zersetzung aus heißem Wasser umkrystallisieren und scheidet sich schön aus in glänzenden farblosen Prismen. Diese sind wasserfrei; sie schmelzen bei 238—239° und zwar nicht ohne Zersetzung, denn die Schmelze enthält das Salz des Apoptropins.

0,2008 g gaben 6,5 ccm Stickstoff (13,5°, 725 mm).

0,3435 » » 0,2254 g BaSO₄ (nach Carius).

Berechnet für C ₁₇ H ₂₃ O ₆ NS:	Gefunden:
N 3,79	3,57%
S 8,69	9,01%

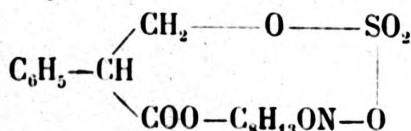
Die Atropinschwefelsäure löst sich in kaltem Wasser schwer, in heißem leicht, nämlich bei 30° lösen 100 ccm Wasser 1,0 g, bei 15° 0,5 g von der Substanz; die Estersäure ist also weit schwerer löslich als Atropinsulfat. Die Reaktion der Lösung ist neutral. Leichter löst sich die Verbindung in verdünnten Säuren und in verdünntem Ammoniak. In Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln ist sie unlöslich.

Die Atropinschwefelsäure gibt in salpetersäurehaltiger wässriger Lösung mit Baryumsalz keinen Niederschlag; erst bei

längerem Kochen in stark salpetersaurer Lösung fällt Baryumsulfat aus. Sie ist gegen Permanganat beständig und addiert in saurer Lösung kein Brom. Wird sie aber alkalisch gemacht und wieder angesäuert, so nimmt sie infolge ihrer quantitativen Umwandlung in Apoaotropin genau ein Molekül Brom auf.

0,1132 g entfärben 10,98 ccm n_{20} -Brom, d. i. 0,98 Mole.

Scopolaminschwefelsäure.



Um beim Eintragen des Atropins und Scopolamins in konzentrierte Schwefelsäure die Ausscheidung der Sulfate zu verhüten, welche in zähen Massen lange ungelöst bleiben, vermischen wir die Lösungen der Basen in gewissen organischen Solventien langsam mit der konzentrierten Säure. Wir lassen unter Kühlen mit Eis-Kochsalzmischung und Rühren mit der Turbine in die Lösung von 50 g Scopolamin in 300 ccm Tetrachlorkohlenstoff während einer halben Stunde 100 ccm reines Monohydrat einfließen. Dann fährt man unter Erwärmen bis auf Zimmertemperatur mit dem Rühren noch einige Zeit fort. Die Flüssigkeit, welche gegen Brom und Permanganat gesättigt bleibt, wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und unter Kühlung mit 180 ccm 25%igem Ammoniak tropfenweise vermischt. Die Scopolaminschwefelsäure fällt in einer Ausbeute von 60—70% der Theorie (37—39,5 g) in krystallinischem Zustand aus und sie läßt sich wie das Atropinderivat zum Unterschied von den schwefelsauren Salzen dieser Alkaloide vortrefflich aus Wasser umkrystallisieren. Sie ist darin auch in der Hitze leicht, kalt schwer löslich mit neutraler Reaktion auf Methylrot, aber unlöslich in organischen Solventien. Sie krystallisiert in feinen voluminösen, sternförmig gruppierten, verfilzten Nadelchen. Schmelzpunkt 244° unter Zersetzung.

0,1658 g gaben 5,4 ccm Stickstoff (14°, 724 mm).

0,1974 „ „ 0,1200 BaSO₄. (Nach Carius.)

Berechnet für C₁₇H₂₁O₇NS:

Gefunden:

N 3,46

3,69

S 8,37

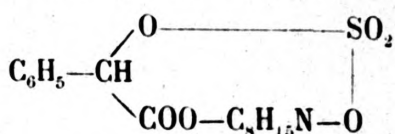
8,35.

Auch die Scopolaminschwefelsäure enthält keinen direkt fällbaren Schwefel. Sie ist in saurer Lösung gesättigt und verwandelt sich bei der Einwirkung verdünnter Alkalien rasch und quantitativ in das Apoderivat. Zunächst ist die Scopolaminschwefelsäure in Alkali unlöslich, dann geht sie klar in Lösung, aber diese trübt sich sofort milchig und scheidet das ungesättigte Alkaloid in prächtigen Nadeln aus. Säuert man wiederum mit Schwefelsäure an, so wird die molekulare Menge Brom addiert.

0,1192 g, mit 5 ccm 2 n-NaOH 15 Minuten stehen gelassen und wieder angesäuert, entfärben 12,23 ccm n_{20}^D Brom, d. i. 0,99 Mol.

0,1449 g addieren unter gleichen Bedingungen 14,62 ccm n_{20}^D Brom, d. i. 0,97 Mol.

Homotropinschwefelsäure.



Die Verbindung des Homotropins mit Schwefelsäure entsteht schwieriger als die Estersäuren aus den Derivaten der Tropasäure, weil das alkoholische Hydroxyl im Homotropin sekundär gebunden ist. Die Ausbeute ließ sich nicht über 50% der Theorie steigern, denn man kann die Behandlung mit der konzentrierten Säure wegen der Zersetzlichkeit des Alkaminesters nicht lang andauern lassen. Die Homotropinschwefelsäure fällt als sirupöse Masse aus, aber auch sie krystallisiert gut aus heißem Wasser. In ihren Löslichkeitsverhältnissen entspricht sie den beschriebenen Estersäuren.

Die Homotropinschwefelsäure krystallisiert in rhombenförmigen Blättchen, die im exsikkatortrockenen Zustand 1 Mol. Krystallwasser enthalten. Dasselbe wird im Vakuum bei 100° abgegeben. Die entwässerte Substanz schmilzt unscharf gegen 240°.

0,5294 g verloren bei 100° 0,0254 g

0,2379 » » » 0,0112 »

Berechnet $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{NS} + \text{H}_2\text{O}$: Gefunden:

4,83

4,80; 4,70.

0,1766 g (wasserfrei) gaben 6,2 ccm Stickstoff (14,5°, 726 mm)
 0,2444 g „ „ „ 0,1608 g BaSO₄ (nach Carius).

Berechnet für C ₁₆ H ₂₁ O ₆ NS:	Gefunden:
N 3,94	3,91
S 9,03	9,04.

Die Homatropinschwefelsäure ist gegen Permanganat beständig und sie bietet nicht die Möglichkeit der Umwandlung in ein Apoalkaloid bei der Einwirkung von Alkalien. Beim Versetzen mit Baryumchlorid bleibt ihre Lösung in der Kälte klar, erst beim Kochen entsteht Baryumsulfat. Die Konstitution der Estersäure ergibt sich aus der Spaltung durch Erwärmen mit Alkalien; dabei entsteht nicht eine Sulfosäure der Mandelsäure, sondern die Schwefelsäure wird abgespalten.

Esterschwefelsäuren aus Atropin- und Scopolamin-methylammoniumhydroxyd.

Die aus den Jodmethylenen von Atropin und Scopolamin durch Digerieren mit Silbersulfat erhaltenen quaternären Sulfate liefern beim Auflösen in konzentrierter Schwefelsäure Estersäuren, welche die Eigenschaften von inneren quaternären Ammoniumsalzen zeigen. Sie krystallisieren aus, wenn man die schwefelsaure Flüssigkeit unter sorgfältigster Kühlung und unter Rühren mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak neutralisiert. Diese Schwefelsäureverbindungen sind in heißem Wasser leicht, in kaltem schwer löslich. Sie zeigen neutrale Reaktion und enthalten die Schwefelsäure nicht in direkt fällbarem Zustand; sie sind gesättigt und werden durch Einwirken von Alkalien ungesättigt.

Die quaternäre Atropinesterschwefelsäure krystallisiert in glänzenden Blättchen, die 4 Moleküle Wasser enthalten und bei 223—225° schmolzen.

0,3254 g verloren bei 100° im Vakuum 0,0512 g.

Berechnet C ₁₈ H ₂₅ O ₆ NS + 4 H ₂ O:	Gefunden:
15,83	15,73.

0,1241 g (wasserfrei) gaben 3,9 ccm Stickstoff (14°, 726 mm)
 0,2519 g „ „ „ 0,1525 g BaSO₄ (nach Carius).

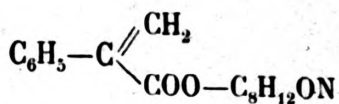
Berechnet für $C_{18}H_{23}O_6NS$:	Gefunden:
N 3,65	3,50
S 8,37	8,32.

Die entsprechende Verbindung des Scopolamins bildet Prismen vom Schmelzpunkt 238—241°.

0,1968 g (getrocknet) gaben 0,1176 g $BaSO_4$.

Berechnet für $C_{18}H_{23}O_7NS$:	Gefunden:
S 8,07	8,21.

III. Aposcopolamin.



Darstellung aus Scopolaminschwefelsäure. Die Veränderung derselben durch Alkalien ließ sich durch die Titration mit Brom quantitativ verfolgen. Dabei haben sich die Bedingungen ergeben; unter denen die Umwandlung des Tropasäurerestes in den der Atropasäure vollständig stattfindet und das ungesättigte Alkaloid am besten entsteht: seine Bildung ist wohl zufolge der Bestimmung mit Brom quantitativ, aber ein Verlust bei der Darstellung unvermeidlich, indem durch die Wirkung des alkalischen Mediums ein Teil des empfindlichen Scopoleins gespalten wird.

Wir lösten 2 g Scopolaminschwefelsäure in 50 ccm lauwarmem Wasser und versetzten die Lösung nach dem Abkühlen, noch ehe die Substanz auskrystallisierte, mit 20 ccm $n/2$ -Natronlauge. Nach einer halben Stunde extrahierten wir das schon fast vollständig auskrystallisierte Aposcopolamin mit Äther und krystallisierten es nach dem Abdampfen aus niedrig siedendem Petroläther um (Ausbeute 1,1 g).

Darstellung mittels des Chlorhydratropasäurescopoleins. Verestert man das Scopolamin mit Salzsäure statt mit Schwefelsäure, so führt die intramolekulare Abspaltung des Halogenwasserstoffs zu dem gleichen Ende wie die Zersetzung der Scopolaminschwefelsäure.

Den Ersatz des Hydroxyls im Scopolamin durch Chlor

geschah entweder wie beim Scopolin durch Behandeln mit einem Gemisch von Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid oder einfacher mit Thionylchlorid. Beim Auflösen von Scopolamin in überschüssigem Thionylchlorid (in 3 Gewichtsteilen) trat schon in der Kälte eine lebhafte Reaktion ein, die wir durch Erwärmen auf dem Wasserbad vervollständigt haben. Dann wurde das Thionylchlorid im Vakuum verjagt und der zähe Rückstand von salzsaurem Chlorhydratropasäurescopolein mit Äther wiederholt angerieben und gewaschen. Das chlorierte Alkaloid führten wir aus der wässrigen Lösung des Salzes durch Alkalischemachen mit Kaliumcarbonat in Äther über und dampften die Lösung auf dem Wasserbad ab. Dadurch wird die Umwandlung in das ätherunlösliche Chlorhydrat des Aposcopolamins herbeigeführt und sie wird vervollständigt durch mehrmals wiederholtes Abdampfen mit Äther. Die aus dem Salz isolierte Apobase war nach einmaligem Umkrystallisieren rein in einer Ausbeute von 50% der Theorie.

Das Aposcopolamin ist in Äther und Benzol leicht, beim Erwärmen sehr leicht löslich, in Essigester leicht, in Alkohol ziemlich leicht, in Petroläther ziemlich schwer, in Wasser wenig löslich. Es krystallisiert aus Äther in langen Nadeln, aus Petroläther in schönen Prismen, die bei 97° schmelzen.

Die Base entfärbt in schwefelsaurer Lösung augenblicklich viel Permanganat.

0,1457 g gaben 0,3809 g CO₂ und 0,0878 g H₂O.

0,1668 „ „ 7,4 ccm Stickstoff (16,5°, 726 mm).

Berechnet für C₁₇H₁₉O₃N: Gefunden:

C	71,47	71,30
H	6,71	6,71
N	4,91	4,90.

Unter den Salzen zeichnet sich das salpetersaure durch Krystallisationsvermögen und Luftbeständigkeit aus, während das salzsaure zerfließliche Nadeln bildet.

Das Nitrat ist in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heißem leicht löslich. Es krystallisiert in perlmutterglänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 157°.

0,1244 g gaben 8,8 ccm Stickstoff (14,0°, 725 mm).

Berechnet für $C_{17}H_{19}O_3N \cdot HO_3N$	Gefunden
N 7,89	8,05.

Das Chloraurat haben offenbar schon E. Schmidt und W. Luboldt¹⁾ in Händen gehabt, als sie die Darstellung der Apoverbindung aus Scopolamin mit Schwefelsäure anstrebten. Sie erhielten ein Golddoppelsalz vom Schmelzpunkt 183—185° und einem Goldgehalt von 30,92—31,20%. Aber Luboldt interpretierte das Salz unrichtig mit der Annahme, daß die Schwefelsäure 2 Molekülen Scopolamin 1 Molekül Wasser entzogen habe.

Das goldchlorwasserstoffsäure Salz ist in Wasser in der Kälte sehr schwer, auch in der Hitze schwer löslich. Es krystallisiert aus der heißen Lösung in federförmig gruppierten Nadelchen, aus Aceton in wohl ausgebildeten dünnen Prismen. Schmelzpunkt 183—184°.

0,1052 g gaben 0,0333 g Au.

Berechnet für $C_{17}H_{19}O_3N \cdot HCl_4Au$	Gefunden
31,49	31,66.

Das Pikrat ist in kaltem Wasser und Alkohol fast unlöslich, in heißem Alkohol sehr schwer löslich, etwas leichter in heißem Wasser. Es krystallisiert daraus in feinen Prismen, die bei 217° schmelzen.

Das Jodmethylat krystallisiert aus Alkohol in kurzen, derben, glänzenden Prismen, die bei 238° unter Zersetzung schmelzen. Es ist schwer löslich in kaltem Alkohol und in Wasser, leicht in heißem Alkohol, schwer in Aceton.

IV. Die Beständigkeit des Oxydringes im Scopolin.

Das Scopolin haben wir von der Firma E. Merck bezogen. Es schmolz unscharf bei 82° und enthielt eine erhebliche Beimischung von Tropin und ψ -Tropin. Zur Reinigung verwandelten wir die Base in ihr Pikrat. Bei fraktioniertem Krystallisieren erhielten wir das Scopolin-pikrat rein in kurzen Prismen vom Schmelzpunkt 236°. Das wieder in Freiheit ge-

¹⁾ Arch. d. Pharm., Bd. 236, S. 15 (1898).

setzte Scopolin wurde aus Äther umkrystallisiert und in schönen langen Prismen erhalten, die bei 109° schmelzen und bei 248° sieden.

Gegen verdünnte und konzentrierte Schwefelsäure ist das Scopolin völlig beständig. Weder wird die Oxydgruppe aufgespalten noch Wasser dem Molekül entzogen. Das Scopolin verbindet sich nur mit der Schwefelsäure zu einer Estersäure, aus der es durch Hydrolyse beim Erhitzen mit verdünnter Säure wieder frei wird. Dasselbe Verhalten beobachteten wir bei Tropin. 1 g Scopolin ließen wir mit 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure kürzere oder längere Zeit stehen; nach dem Verdünnen und Versetzen mit viel überschüssiger Kalilauge konnte mit Äther nur 0,08 bis 0,1 g Base extrahiert werden.

Wenn wir hingegen die Lösung von 2 g Scopolin in 10 ccm Monohydrat nach dem Stehen auf 30 ccm verdünnten und auf dem Wasserbad eine Stunde lang erwärmten, so ließen sich durch Alkalischemachen und Ausäthern 1,7 g Scopolin isolieren.

Aus 2 g Tropin erhielten wir nach $\frac{1}{2}$ stündigem Digerieren mit 10 ccm Monohydrat beim Verdünnen und stark alkalisch machen nur 0,4 g Base, hingegen konnten nach dem Verdünnen der schwefelsauren Lösung auf das dreifache Volumen und Erwärmen 1,4 g Tropin ausgeäthert werden.

Daß bei der Bindung des Scopolins an Schwefelsäure das alkoholische Hydroxyl den einzigen Angriffspunkt bietet, zeigt sich, wenn wir dasselbe durch Halogen ersetzen. Der Chlorwasserstoffester des Scopolins reagierte nämlich mit konzentrierter Schwefelsäure in der Kälte und bei Wasserbadtemperatur nur unter Salzbildung; beim Übersättigen mit Alkali wird die Base in Freiheit gesetzt und sie läßt sich so gut wie quantitativ unverändert isolieren. Wir gewannen z. B. aus 1,8 g Chlorverbindung mit 10 ccm Monohydrat nach einstündigem Erwärmen 1,6 g Ausgangsprodukt zurück.

Scopolychlorid, $C_8H_{12}OClN$

(mitbearbeitet von Herrn E. P. Hedley).

Der Ersatz des Hydroxyls im Scopolin durch Chlor ist

schwierig auszuführen und gelingt nur unter genau erprobten Bedingungen mit befriedigender Ausbeute (bis zu 60% der Theorie, mit beträchtlichen Schwankungen).

Wir lösten 7 g Phosphorpentachlorid in 16 ccm Phosphoroxychlorid unter Erwärmen auf und trugen in die noch warme Mischung langsam 7 g Scopolinchlorhydrat ein. Die Reaktion erfolgt unter lebhaftem Schäumen. Zum Schluß erwärmten wir kurze Zeit gelinde, um das Chlorhydrat ganz in Lösung zu bringen. Dann wurde sogleich abgekühlt und das Phosphoroxychlorid durch Eintragen von Eisstücken zersetzt. Die chlorierte Base setzten wir mit Kaliumcarbonat in Freiheit, machten darauf mit Kalilauge stark alkalisch und isolierten das Chlorid mit Äther.

Das Scopolylchlorid krystallisiert aus Äther, worin es sehr leicht löslich ist, in langen Prismen vom Schmelzpunkt 38°, es siedet unter 8 mm Druck bei 102—103°.

0,1841 g gaben 13,7 ccm Stickstoff (13°, 712 mm).

Berechnet für $C_8H_{12}ONCl$	Gefunden
8,07	8,30.

Das Platinat der chlorierten Base bildet kurze Prismen, die bei 229—230° unter Zersetzung schmelzen und beim Glühen 26,0% Platin hinterlassen (ber. 25,7%).

Das Scopolylchlorid zeigt außerordentliche Beständigkeit gegen hydrolytische Agenzien und gegen Reduktionsmittel, z. B. gegen Zinn und Salzsäure und gegen Zinkstaub mit Jodwasserstoffsäure in der Kälte und Wärme.