

315. O. Hesse: Zur Kenntniss des Hyoscins.

(Eingegangen am 24. Juni.)

Die folgende Mittheilung über Scopolamin und Atroscin, sowie der Umstand, dass noch unlängst E. Schmidt¹⁾ die Verschiedenheit des von ihm Scopolamin genannten Alkaloids und des von Ladenburg²⁾ entdeckten Hyoscins behauptete, geben mir Veranlassung zu den folgenden Bemerkungen.

Bekanntlich schied Ladenburg³⁾ 1880 aus dem von E. Merck erhaltenen sogen. amorphen Hyoscyamin mittels Goldchlorid ausser beträchtlichen Mengen Hyoscyamin noch eine neue Base ab, die er Hyoscin nannte. Ladenburg untersuchte das Goldsalz und Pikrat dieser Base und bald darauf auch deren Brom- und Jodhydrat³⁾. Ferner stellte es Merck sofort aus Hyoscyamus im Grossen dar und machte es dadurch Jedermann zugängig. Die günstigen therapeutischen Resultate, welche von verschiedenen Seiten damit erzielt wurden, waren dann die Veranlassung dazu, dass das Hyoscinbromhydrat in die neue deutsche Pharmakopöe aufgenommen wurde, welche 1890 erschien.

Als Ladenburg seine erste Mittheilung über diesen Gegenstand veröffentlichte, habe ich, um mich mit den Eigenschaften dieses neuen Alkaloids näher bekannt zu machen, sofort dieses Alkaloid dargestellt und zwar aus Hyoscyamussamen und es alsdann mit dem Hyoscin von Ladenburg-Merck verglichen, wobei vollkommene Uebereinstimmung beider Präparate constatirt werden konnte. Auch hielt ich die Formel $C_{17}H_{23}NO_3$, welche Ladenburg für dieses Alkaloid aufgestellt hatte, für richtig, bis ich vor 5 Jahren durch die Untersuchung der unter dem Namen »Pseudotropine« verstandenen Basen, zu welcher ich damals veranlasst wurde, auch zu der des Hyoscins als der Muttersubstanz eines »Pseudotropins« bestimmt wurde, welche die Unrichtigkeit jener Formel ergab. Die Resultate dieser Untersuchungen sind in den Ann. d. Chem. 271, 110 niedergelegt und trotz der gegentheiligen Behauptungen Ladenburg's⁴⁾ vollkommen richtig, wovon man sich leicht durch die Nachprüfung überzeugen kann.

Diese Untersuchungen ergaben, dass das Hyoscin vom Anfang an bis 1892 — und ich kann jetzt ergänzend beifügen — bis heute, stets nach $C_{17}H_{21}NO_4$ zusammengesetzt war und dass nirgends, zu welcher Zeit und von wem das fragliche Alkaloid auch dargestellt war, ein Hyoscin von der Formel $C_{17}H_{23}NO_3$, sei es auch nur in Spuren, angetroffen wurde.

¹⁾ Apotheker-Zeitung 1896, 40, 352.²⁾ Diese Berichte 13, 1549.³⁾ Diese Berichte 14, 1870.⁴⁾ Diese Berichte 25, 2389; Ann. d. Chem. 276, 345.

Uebrigens giebt Ladenburg selbst zu, dass seine analytischen Resultate nicht zu der von ihm aufgestellten Formel stimmen, während dieselben, was ihm entging, mit ganz wenig Ausnahmen, die Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ ergaben. Ich stelle diese Werthe mit den nach dieser letzteren Formel für die betreffenden Salze berechneten nachstehend zusammen.

Analysen: Ber. für das Goldsalz, $C_{17}H_{21}NO_4$, $AuCl_4H$.

Procente: C 31.74, H 3.52, Au 30.69.

Gef. » C 32.26, 31.71, 31.80, 31.67, 32.17, 32.24.

» » H 4.20, 3.44, 3.28, 3.54, 3.97, 3.52.

» » Au 30.66, 30.81, 30.49, 30.54, 30.63, 30.69.

Ber. für das Pikrat, $C_{17}H_{21}NO_4, C_6H_3(NO_2)_3O$.

Procente: C 51.87, H 4.51.

Gef. » » 51.82, 51.88, » 5.19, 5.07.

Ber. für das Jodhydrat, $C_{17}H_{21}NO_4, HJ$ (bei 100°).

Procente: C 47.56, H 5.10, J 29.46.

Gef. » » 47.66, 47.55, 47.78, » 5.43, 5.41, 5.27, » 28.86, 29.00.

Ber. für das Bromhydrat, $C_{17}H_{21}NO_4, HBr$ (bei 100°).

Procente: C 53.12, H 5.73, Br 20.83.

Gef. » » 53.27, » 6.17, » 20.84.

Ber. für das Krystallwasser des aus Wasser krystallisierten Bromhydrats, $C_{17}H_{21}NO_4, HBr + 3H_2O$.

Procente: H_2O 12.32.

Gef. » » 12.27.

Mit dieser Formel für das Hyoscin stimmen jedoch nicht ganz die analytischen Resultate, welche Ladenburg mit dem betreffenden basischen Spaltungsproduct erhalten hat. Prüft man aber dessen Angaben näher, so findet man, dass derselbe, wenigstens 1880, mit Material gearbeitet hat, das nicht ganz rein war.

So giebt Ladenburg an, dass er zunächst dieses Spaltungsproduct aus sogen. amorphem Hyoscyamin dargestellt hat. Da nun aber letzteres beträchtliche Mengen von Hyoscyamin enthielt (l. c., 1549), so musste natürlich das hieraus erwachsene basische Spaltungsproduct, welches Pseudotropin genannt wurde, eine nicht unerhebliche Menge Tropin enthalten. Letzteres kam dann auch zum Vorschein, als er dieses Product in verdünnter Salzsäure löste, diese Lösung mit Platinchlorid vermischt und concentrirte, wobei er ein Platinsalz erhielt, welches nach Form und Zusammensetzung nichts anderes als Tropinplatinchlorid war. Ladenburg fand dann diese Eigenchaften und diese Zusammensetzung an dem Platindoppelsalz wieder¹⁾,

¹⁾ Ladenburg führt als »Antwort an mich« in Ann. d. Chem. 276, 345 die krystallographischen Bestimmungen vom Osciplatinsalz an; dass dieselben andere Resultate gaben als die von Tropinplatinsalz alias Pseudotropinealz - Ladenburg, finde ich ganz erklärlich.

als er zur Darstellung desselben das reinere, bei 241—243° siedende Spaltungsproduct, welches er aus dem »möglichst reinen Hyoscincoldsalz« gewann, verwendete, dessen Tropingehalt auch in der bygroskopischen Eigenschaft desselben zum sichtbaren Ausdruck kam. Da das Oscin, wie ich die Spaltungsbasis des Hyoscins genannt habe, bei seiner Abspaltuug nicht in Tropin übergeht, so bleibt eben keine andere Annahme übrig als die, dass auch das »möglichst gereinigte Hyoscincold«, welches Ladenburg anwandte, noch einen Rückhalt von Hyoscyamin enthielt. Es würde dies wohl nicht befremden können, da die Löslichkeit der beiden Goldsalze keine verhältnissmässig grosse Differenz zeigt. So löst sich 1 Th. Hyoscincold doppelsalz bei 50° in 510 Th. Wasser, 1 Th. Hyoscyamingold doppelsalz unter den gleichen Verhältnissen in 307 Th. Wasser¹⁾. Da beide Salze bis zu einem gewissen Grade zusammen zu krystallisiren scheinen, so bleibt die völlige Reindarstellung des Hyoscins aus seinem Gemisch mit Hyoscyamin mittels Goldchlorids wohl stets eine missliche.

Wird ein Gemisch von Tropin und Oscin in Salzsäure gelöst und diese Lösung mit Platinchlorid vermischt, so krystallisiert zunächst etwas Tropinplatin doppelsalz in kleinen Krystallen, welche den von v. Lasaulx gemessenen Formen entsprechen. Lässt man die Krystalle mit der darüber stehenden Lösung einige Zeit zusammen, so verschwinden diese Krystalle allmählich und es erscheinen dafür grössere orangerote prismatische Gestalten, ebenfalls aus Tropinplatin doppelsalz bestehend, die aus Wasser umkrystallisiert Krystalle geben, welche mit den von Milch²⁾ gemessenen Krystallen des so genannten Pseudotropinplatin doppelsalzes anscheinend identisch sind. Von den beiden Platindoppelsalzen, dem Tropin- und Oscinsalz, scheidet sich das erstere als das schwerer lösliche zuerst ab, während das Oscinsalz in der Mutterlauge bleibt, das erst bei grösserer Concentration der Lösung zur Abscheidung gelangt. Es würde daher das Umkrystallisiren des »hübschen Präparates von Pseudotropin«, welches Ladenburg¹⁾ vor wenigen Jahren vornahm und welches Salz wohl früher bei der Spaltung des sogen. amorphen Hyoscyamins erhalten wurde, nur eine Reindarstellung von Tropinplatinchlorid bedeuten, vorausgesetzt, dass dieses Präparat, wie sehr wahrscheinlich ist, nicht schon anfänglich reines Tropinplatin doppelsalz war.

Anders verhält sich die Sache, wenn die Fällung mit Goldchlorid in einem solchen Gemisch vorgenommen wird, indem sich hier das Oscincoldsalz zuerst und dann das Tropincoldsalz abscheidet. Die

¹⁾ Das Wasser enthielt pro Liter 10 ccm Salzsäure von 1.19 spec. Gew. Ich habe dieses Verhältniss gewählt, da Ladenburg (Ann. d. Chem. 206, 286) in gleicher Weise die Löslichkeit dieses Salzes bestimmte.

²⁾ Diese Berichte 25, 2391.

Löslichkeitsdifferenz beider Salze ist allerdings keine grosse, allein der Trennung der beiden Salze kommt zu gute, dass das Oscingoldsalz wesentlich anders krystallisiert als das Tropingoldsalz, wie Ladenburg schon hervorgehoben hat. Ladenburg erhielt daher, indem er die betreffende Lösung mit Goldchlorid vermischt, nicht Tropingoldsalz, sondern Oscingoldsalz als erste Krystallisation, während das Goldsalz des Tropins in der Mutterlauge blieb. Ladenburg fand für das sogen. Pseudotropingoldsalz auch Werthe, welche gut zu der Formel des Oscinsalzes, $C_8H_{13}NO_2$, $AuCl_4H$ stimmen.

Analyse: Ber. Procente: C 19.43. H 2.83.
Gef. » » 19.56, » 3.17.

Wenn also die Angaben von Ladenburg über das fragliche Spaltungsproduct, welche sich auf das in demselben zweifellos mehr oder weniger enthaltene Tropin beziehen, ausgeschieden werden, so stimmt dann der Rest derselben befriedigend zu meinen Beobachtungen über Oscin. Es kann daher wohl auch kein Zweifel darüber obwalten, dass Ladenburg an seinem Hyoscin, soweit darunter die reine Substanz verstanden wird, die gleiche Spaltung beobachtet hat, die ich an dem Ladenburg'schen Hyoscin von Merck beobachten konnte. Der besseren Uebersicht halber stelle ich die beiderseitigen Angaben über die reine Spaltungbase des Hyoscins, soweit dieselben hier in Betracht kommen, nachfolgend gegenüber.

Zusammensetzung der freien Base	Ladenburg	Hesse
Form derselben	—	nach $C_8H_{13}NO_2$
Hygroskopicität	weniger stark als die des Tropins.	ebenso
Schmelzpunkt	106°	104.5°
Siedepunkt	241—243°	ebenso
Formel des Goldsalzes	$C_8H_{13}NO_2$, $AuCl_4H$	ebenso
Form	scharf begrenzte Rhomboeder	ebenso
Schmelzpunkt	198°	201—202° ¹⁾ .

Aus allem ergiebt sich somit, dass das Hyoscin von seiner Entdeckung durch Ladenburg an bis heute in reiner Form nach $C_{17}H_{21}NO_4$ zusammengesetzt gewesen ist.

Das Hyoscin bildet zwei für dasselbe charakteristische Salze, die es leicht von anderen Solanaceenalkaloïden unterscheiden lassen. Es ist das das Goldsalz und das Bromhydrat.

¹⁾ Beim raschen Erhitzen wird ein höherer Schmelzpunkt, 210—212°, bemerkt. E. Schmidt (Arch. d. Pharm. 230, 705) giebt dafür 223° bis 225° C. an.

Das Goldsalz bildet längliche gelbe, nicht sehr glänzende Blättchen, welche bei 198—199°, meist bei 198° unter Schäumen schmelzen und sich bei 50° in 510 Tb. salzsäurehaltigem Wasser (pro L. 10 ccm Salzsäure vom 1.19 spec. Gew. enthaltend) lösen.

Das Bromhydrat scheidet sich aus Wasser in grossen rhombischen glasglänzenden Krystallen ab, die 3 Mol. Krystallwasser enthalten, welches es, wenn zerkleinert, vollständig bei gewöhnlicher Temperatur im Exsiccator verliert. Es schmilzt dann bei 181°. Wird das wasserhaltige Salz rasch auf 100° erhitzt, so schmilzt es in seinem Krystallwasser und verliert dann die letzten Reste desselben sehr schwer bei 100°. Es löst sich (nach Merck) bei 15° in 4 Th. Wasser und in 21.5 Th. Alkohol vom spec. Gew. 0.820.

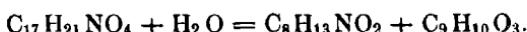
Wird das entwässerte Salz in 6 Th. 95 prozentigem Alkohol gelöst, so krystallisiren nun farblose rhombische Prismen, welche 2 Mol. Wasser enthalten,

Analyse: Ber. Procente: H₂O 8.57.

* Gef. » » 8.34, 8.97.

aus absolutem Alkohol hingegen scheidet es sich wasserfrei in Rhomboëdern ab, die im Roth'schen Apparat bei 181° schmelzen. Bei Anwendung von 97 prozentigem Alkohol erhält man meist Gemische der beiden Salze.

Das Bromhydrat polarisiert nach links und zwar beträgt bei $t = 15^\circ$ und $p = 4$ (3 Mol. Wasser enthaltendes Salz) $[\alpha]_D = -22.5^\circ$ oder auf wasserfreies Salz bezogen $[\alpha]_D = -25.7^\circ$. Dieses Drehungsvermögen ändert sich nicht, mag man nun die Lösung längere Zeit bei gewöhnlicher Temperatur oder in gelinder Wärme aufbewahren. Setzt man aber dieser Lösung 2 Mol. Kalilauge hinzu, so nimmt die Drehkraft derselben rasch ab, wobei indess das Hyoscin sich nicht, wie ich früher glaubte, in ein weniger stark polarisirendes Alkaloid verwandelt, sondern einfach zersetzt:



Indess verwandelt sich die hierbei sich bildende Tropasäure unter dem Einfluss des Alkalies allmäglich in Atropasäure:



sodass man schliesslich Oscin und Atropasäure erhält. Wird anstatt der wässrigen eine alkoholische Lösung von Hyoscinbromhydrat (6:100) angewendet, so scheidet sich nach einigen Tagen aus derselben atropasäures Kalium in hübschen Krystallen ab. Versetzt man das Bromhydrat in wässriger Lösung mit dem halben bis gleichen Gewicht von wasserfreiem Natrium- oder Kaliumcarbonat oder mit derselben Menge Natrium- oder Kaliumbicarbonat und lässt diese Lösung bei gewöhnlicher Temperatur längere Zeit stehen, so findet in keinem Falle eine Veränderung des Alkaloids statt.

Kali- oder Natronlauge, Baryt- oder Kalkhydrat scheiden aus dem Bromhydrat zunächst das Alkaloid ab; bei längerer Einwirkung auf dasselbe, namentlich bei geringer Wärme, findet Zersetzung desselben in Oscin und Tropasäure, eventuell Atropasäure, statt. Ammoniak und Silberoxyd scheiden das Hyoscin ebenfalls ab, ohne es indess bei längerer Einwirkung zu verändern.

316. O. Hesse: Ueber Scopolamin und Atroscin.

(Eingegangen am 24. Juni.)

Bender erhielt aus den Wurzeln von *Scopolia atropoides* ausser Hyoscyamin noch ein anderes krystallisiertes Alkaloid und das schön krystallisierte Bromhydrat desselben, das er ganz richtig als Hyoscin beziehungsweise als Hyoscinbromhydrat erkannte. Das Hyoscin war bis dahin (1889) nur amorph erhalten worden und daher diese Form neu. E. Schmidt¹⁾, welcher beide Präparate untersuchte, erklärte gleichwohl dieses Alkaloid für neu, obgleich das Bromhydrat desselben nach Form und Zusammensetzung vollkommen mit dem Hyoscinbromhydrat von Ladenburg übereinstimmte. Dagegen wurde der Schmelzpunkt des Goldsalzes, abgesehen von der Formel desselben, die von Ladenburg für das Hyoscingoldsalz nicht richtig gegeben wurde, wesentlich höher, nämlich bei 210—214° gefunden, als ihn Ladenburg für das Hyoscingoldsalz fand, was besonders als ein unterscheidendes Merkmal zwischen dem Scopolamin und Hyoscin hingestellt wurde. Allein die vergleichenden Bestimmungen, welche ich²⁾ mit dem originalen Goldsalz von E. Schmidt und dem Hyoscingoldsalz vornehmen konnte, ergaben vollkommene Uebereinstimmung derselben, nämlich den Schmelzpunkt des Scopolamingoldsalzes zu 198°, wie derselbe früher von Ladenburg³⁾ und später von Liebermann und Limpach⁴⁾, sowie von mir⁵⁾ für das Hyoscingoldsalz gefunden wurde. Irgend ein Unterschied zwischen Scopolamin und Hyoscin, sei es nun chemischer oder physiologischer Art, konnte überhaupt nicht gefunden werden, so dass an der Sache nur der Name »Scopolamin« neu war und ist. Auch E. Merck⁶⁾, welcher das Hyoscin und Scopolamin im Grossen darstellt, giebt zu, dass Scopolamin und Hyoscin nicht zwei Alkaloiide sind, sondern nur ein und dasselbe Alkaloid, das er jedoch Hyoscin nennt, wenn es

¹⁾ Apotheker-Zeitung 1890, S. 186. ²⁾ Ann. d. Chem. 277, 306.

³⁾ Diese Berichte 13, 1551.

⁴⁾ Diese Berichte 25, 935.

⁵⁾ Ann. d. Chem. 271, 112.

⁶⁾ E. Merck, Bericht über das Jahr 1894, S. 94.