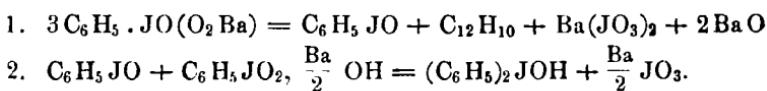


wenn Jodobenzol mehrere Stunden mit Natronlauge geschüttelt wird. Auch beim Behandeln des Jodobenzols mit Barytwasser erhält man Diphenyljodiniumhydroxyd; es scheint dies aber nicht das einzige organische Reactionsproduct zu sein. Stellt man Jodobenzol-Aetzbaryt-lösungen rubig hin, so bleiben sie klar und an den Wandungen der Gefäße setzen sich wohl ausgebildete Krystalle von Baryumjodat ab; schüttelt und reibt man aber die frisch bereitete Lösung des Jodobenzols in einem Glase, so scheidet sich Baryumjodat aus der Flüssigkeit ab und trübt dieselbe vollständig. Versetzt man das Filtrat von der festen Verbindung mit Jodkaliumpsolution, so fällt kein Diphenyljodiniumjodid aus; die Jodiniumbase vermag man erst nachzuweisen, wenn die Lösung des Jodobenzols längere Zeit gestanden hat. Diese Reactionen, sowie die leichte Löslichkeit des Jodobenzols in alkalisch reagirenden Lösungen von Hydroxyden scheinen mir darauf hinzudeuten, dass das Jodobenzol das Anhydrid einer Benzoljodonsäure repräsentirt, das mit basischen Hydroxyden sehr hinfällige Jodonate zu bilden vermag. Vor der Entstehung des Diphenyljodiniumhydroxyds müssen die Moleküle des Baryumbenzoljodonats in einer solchen Weise auf einander einwirken, dass sich Baryumjodat und nebenbei sehr wahrscheinlich Jodosobenzol und Diphenyl<sup>1)</sup> bilden; das Jodosobenzol vermöchte sich dann weiter mit Baryumjodonat zu Diphenyljodiniumhydroxyd und Baryumjodat umzusetzen, wie aus folgenden Gleichungen zu ersehen ist:



Freiburg i. B.

### 367. Ernst Schmidt: Ueber das Scopolamin.

(Eingegangen am 20. Juli.)

Im Jahre 1895 theilte O. Hesse in der Apoth.-Ztg. kurz mit, dass das käufliche Scopolaminhydrobromid ein Gemisch der Hydrobromide zweier Basen sei. Die eine derselben soll das längst bekannte Hyoscin, die andere eine damit isomere, Atroscin genannte, sein. Ich habe s.Z. auf diese kurze, mit meinen Beobachtungen durchaus nicht übereinstimmende Notiz nichts erwidert, da O. Hesse weitere Mittheilungen hierüber in Aussicht stellte. Letztere sind in ausführlicherer Gestalt

<sup>1)</sup> Baryumsperoxyd konnte in den Lösungen des Jodobenzols niemals nachgewiesen werden; der Geruch nach Diphenyl wurde aber oft wahrgenommen. Die Aufklärung gedachter Umsetzungen behalte ich mir vor.

vor Kurzem in diesen Berichten Heft 11, S. 1776 in einer »Scopolamin und Atroscin« überschriebenen Abhandlung niedergelegt. O. Hesse hat es bei dieser Gelegenheit für nötig erachtet, sich von Neuem mit meinen früheren, das Scopolamin betreffenden Untersuchungen in einer nach Form und Inhalt so befremdenden Weise zu beschäftigen, dass ich zur Klärung der Sachlage gezwungen bin, auch an dieser Stelle etwas näher hierauf einzugehen. Ich verzichte dabei auf eine Erörterung sowohl des sonderbaren Tones, in welchem seine Abhandlung abgefasst ist, als auch der ganz unmotivirten persönlichen Angriffe, welche O. Hesse an Stelle von sachlichen Gründen zur Stütze seiner eigenartigen Ansichten zu verwenden für nötig erachtet.

In meiner ersten, mit zahlreichen analytischen Daten versehenen Mittheilung über das Scopolamin (Apoth.-Ztg. 1890, April) habe ich ausdrücklich hervorgehoben, dass ich jene fragmentarischen Beobachtungen nur publicirte, um mir die ungestörte weitere Untersuchung des dort skizzirten Gebietes zu sichern. Trotzdem erschien zwei Jahre hiernach, und zwar kurz nach meiner zweiten, den gleichen Gegenstand betreffenden ausführlichen Publication (Arch. d. Pharm. 1892, Heft III) eine Abhandlung von O. Hesse (Ann. d. Chem. 271, 110), in welcher er die bis dahin allgemein für die Ladenburg'sche Base  $C_{17}H_{23}NO_3$  gebrauchte Bezeichnung Hyoscin einfach auf das von mir aufgefundene Alkaloïd  $C_{17}H_{21}NO_4$  übertrug, sonst im Uebrigen das im Wesentlichen nur noch einmal beschrieb, was ich in meiner ersten und meiner zweiten Abhandlung, sowie bei anderen Gelegenheiten bereits eingehend dargelegt hatte. In diesen Abhandlungen habe ich auch den experimentellen Nachweis geführt, dass die Base, welche s. Z. Ladenburg als Hyoscin neben Hyoscyamin und Atropin aus *Hyoscyamus* isolirte, der Hauptmenge nach jedenfalls kein Isomeres letzterer Alkaloïde war, sondern vielmehr mit dem von mir zunächst aus der Wurzel von *Scopolia atropoïdes*, später aus Semen *Hyoscyami* und anderen Solanaceen isolirten Scopolamin zu identificiren ist. Ich glaube dies hervorheben zu sollen, da es O. Hesse als ein besonderes Verdienst in Anspruch nimmt, mein Scopolamin ohne Weiteres als identisch mit dem Ladenburg'schen Hyoscin erklärt zu haben.

Nach meinen Beobachtungen konnte ich jedoch die Möglichkeit der Existenz des Hyoscins als eines weiteren Isomeren des Atropins und Hyoscyamins niemals in Abrede stellen, im Gegentheil musste ich, der gesammten Sachlage entsprechend, ausdrücklich hervorheben, dass es durchaus nicht ausgeschlossen sei, dass sich ein derartiges Isomeres auch in der *Hyoscyamus*-pflanze oder in einer anderen Solanacee vorfindet. Speciell die Analysen, welche Ladenburg von Hyoscin aus *Duboisia*-blättern ausführte, stimmen so gut mit der Formel  $C_{17}H_{23}NO_3$  überein, dass ich nicht verstehen, wie

O. Hesse, ohne die Duboisialätter überhaupt untersucht zu haben, behaupten kann, das Hyoscin sei von seiner Entdeckung durch Ladenburg an bis heute in reiner Form nach  $C_{17}H_{21}NO_4$  zusammengesetzt gewesen. Da es anatomisch kaum zu unterscheidende Duboisialätter giebt, welche Hyoscyamin, andere, welche Scopolamin als Mydriaticum enthalten, wie ich früher gezeigt habe, so dürfte gerade hier doch die Möglichkeit vorliegen, dass es auch Handelssorten dieser Droge giebt, die Hyoscin,  $C_{17}H_{23}NO_3$ , enthalten. Ist es doch erst vor Kurzem E. Merck (Arch. d. Pharm. 1893) gelungen, aus Duboisialättern ein neues, mit dem Hyoscyamin etc. isomeres Alkaloïd, das Pseudohyoscyamin, zu isoliren, und haben die Untersuchungen von J. Gadamer, über die ich demnächst berichten werde, gelehrt, dass in dieser Droge noch weitere Basen enthalten sind.

Es wäre daher jedenfalls erspriesslicher gewesen, wenn O. Hesse erst die weitere Entwicklung der Chemie der mydriatisch wirkenden Basen ruhig abgewartet hätte, als ohne Weiteres immer wieder und wieder mit sonderbarem Nachdruck zu betonen, die von mir zuerst isolirte und eingehend untersuchte Base  $C_{17}H_{21}NO_4$ : Scopolamin, sei identisch mit dem Ladenburg'schen Hyoscin:  $C_{17}H_{23}NO_3$ .

Die Untersuchung des Scopolamins und seines Spaltungsproductes, des Scopolins, hat mich seit dem Jahre 1889 ununterbrochen beschäftigt, wie aus meinen Publicationen (Apoth.-Ztg. 1890 und 1896, No. 31 und 37; Arch. d. Pharm. 1892 und 1894 etc.) hervorgeht. Es klingt daher sehr sonderbar, wenn O. Hesse, der 1892 seine erste Mittheilung über das Hyoscin machte, in einer Notiz (Apoth.-Ztg. 1896) sagte, dass sich nach Lage der Dinge für ihn als genauen Kenner des Hyoscins die Pflicht ergeben habe, auch das käufliche Scopolamin-hydrobromid in Untersuchung zu nehmen.

Bei der Darstellung der in den käuflichen Scopoliawurzeln und in den Hyoscyamussamen enthaltenen Alkaloide, welche ich für gedachte Untersuchungen wiederholt ausführte, bin ich niemals dem Atroscin, welches nach O. Hesse in dem käuflichen Scopolamin-hydrobromid bis zu 50 pCt. vorkommen soll, begegnet. Wohl aber habe ich bei diesen Arbeiten Scopolamin:  $C_{17}H_{21}NO_4$ , in beträchtlicher Menge isolirt, eine Base, deren Eigenschaften ich in meinen früheren Publicationen eingehend beschrieben habe. Als Ausgangsmaterial für diese Untersuchungen dienten ausschliesslich tadellos ausgebildete Krystalle des prächtig krystallisirenden Hydrobromids dieser Base,  $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr + 3H_2O$ , dessen Drehungsvermögen bei  $15.8^\circ$  zu  $\alpha_{D^2} = -25^\circ 43'$  für  $p = 7$  (als wasserfreies Hydrobromid) für wässrige Lösung ermittelt wurde. Ein Präparat von den gleichen Eigenschaften isolirte ich aus einem Salze, welches von E. Merck als Hyoscinum hydrobromicum-Ladenburg in den Handel gebracht wurde. Die beobachtete Drehung des Scopol-

aminhydrobromids steht in Einklang mit den späteren Beobachtungen von O. Hesse, welcher für  $p = 4$  (als wasserhaltiges Salz) bei  $15^{\circ}$   $\alpha_{[D]} = -22.5^{\circ}$  ermittelte.

Erst im Laufe des Jahres 1894 wurde ich durch die Untersuchungen von Hrn. W. Luboldt (Inaugural-Dissertation, Marburg v. 4. III. 1895), welche derselbe auf meine Veranlassung mit einem schön krystallisierten, den Werkstätten der Firma Gehe & Co. in Dresden entstammenden Scopolaminhydrobromid ausführte, darauf aufmerksam, dass sich im Handel auch schwächer drehende Scopolaminsalze befinden. Hr. Luboldt ermittelte bei  $15^{\circ}$  für  $p = 6.12$  (wasserfreies Salz)  $\alpha_{[D]} = -14^{\circ} 58'$ . Für das freie, gut krystallisierte Scopolamin, welches durch Kaliumcarbonat aus letzterem Scopolaminhydrobromid isolirt worden war, fand Hr. Luboldt in wässriger Lösung nur  $\alpha_{[D]} = -4^{\circ} 30'$ , in alkoholischer Lösung sogar nur  $\alpha_{[D]} = -1^{\circ} 37'$ .

Aus diesen Beobachtungen ging unzweifelhaft hervor, dass das Drehungsvermögen des Scopolamins unter dem Einflusse des Kaliumcarbonats eine wesentliche Abschwächung erfährt. Trotzdem zeigte dieses schwach drehende Scopolamin in der Zusammensetzung:  $C_{17}H_{21}NO_3 + H_2O$  keine, und in dem Schmelzpunkte:  $56^{\circ}$ , nur eine geringe Verschiedenheit von dem normalen Scopolamin ( $59^{\circ}$ ). Auch das daraus dargestellte Hydrobromid unterschied sich in dem Aeusseren und in der Zusammensetzung nicht von dem normal drehenden.

Ich bezog hierauf von E. Merck ein weiteres Quantum von Scopolaminum hydrobromicum, welches in dem Aeusseren und in der Zusammensetzung sich nicht von den Präparaten früherer Jahre unterschied. Bei der Bestimmung des Drehungsvermögens, welche Hr. A. Partheil die Güte hatte, auszuführen, ergab sich jedoch für  $p = 6.2754$  (wasserfrei) und  $t = 19.6^{\circ}$ ,  $\alpha_{[D]} = -17.9^{\circ}$ , und nach Verdünnung der Lösung 1:1 nur  $\alpha_{[D]} = -16.7^{\circ}$ . Ein im vorigen Jahre von Gehe & Co. gekauftes Scopolaminum hydrobromicum ergab sogar  $p = 6.3043$  (wasserfrei) und  $t = 19.8^{\circ}$  nur  $\alpha_{[D]} = -6.62^{\circ}$  und nach der Verdünnung der Lösung 1:1 nur  $\alpha_{[D]} = -6.49^{\circ}$ .

Da auch letzteres Präparat nach dem Umkristallisiren aus Wasser sich in der Form durchaus nicht von dem von mir selbst dargestellten stark drehenden Scopolaminhydrobromid unterschied, so bat ich Hrn. Professor Dr. Busz in Marburg um eine genaue krystallographische Untersuchung beider Salze. Hr. Prof. Busz hatte die Güte, mir alsbald mitzutheilen, dass krystallographische Unterschiede bei beiden Scopolaminhydrobromiden nicht obwalten. Die Details dieser krystallographischen Messungen werden an anderer Stelle ausführlich mitgetheilt.

Auch in den aus jenen Hydrobromiden dargestellten charakteristischen Golddoppelsalzen, sowie in den durch Einwirkung von Barytwasser erzielten Spaltungsproducten: Scopolin und Atropasäure, konnten Verschiedenheiten bisher nicht constatirt werden. Beide Scopoline waren optisch inaktiv; sie schmolzen bei 109—110° und siedeten bei 241—243° C (uncorrig.).

O. Hesse bat die Beobachtung gemacht, dass das Drehungsvermögen des Scopolamins durch wenig Natronlauge sehr vermindert wird (Ann. d. Chem. 271, 111). Ferner war es mir gelungen, durch Einwirkung von feuchtem Silberoxyd auf wässrige, stark linksdrehende ( $\alpha_{[D]} = -25^{\circ} 43'$ ) Scopolaminhydrobromidlösung ein nahezu optisch inaktives Scopolamin zu gewinnen, dessen leicht lösliches Hydrobromid gewöhnlich wasserfrei krystallisiert (Arch. d. Pharm. 1894). Diese Beobachtungen, im Verein mit den für die Ueberführung des Hyoscyamins in Atropin bekannten Thatsachen, schienen eine einfache Erklärung zu liefern für das schwankende Drehungsvermögen der Handels-Scopolamine. In der That gelang es, aus ein und derselben Scopolia-wurzel, je nach den Bedingungen der Darstellung, ein normal drehendes und ein schwach drehendes Scopolaminhydrobromid zu isoliren. Ersteres resultirte, wenn die auszuschüttelnden Auszüge mit Natriumbicarbonat oder Ammoniak alkalisirt wurden, letzteres dagegen, wenn zu dem gleichen Zwecke starke Basen, wie concentrirte Potaschelösung, Natronlauge etc. Verwendung fanden, oder wenn von Haus aus nach der sogenannten Kalkmethode gearbeitet wurde. Die Abschwächung des Drehungsvermögens dieses und vermutlich auch des käuflichen Scopolaminhydrobromids dürfte nach diesen Beobachtungen nur durch einen Gehalt desselben an dem von Hesse beobachteten (jetzt allerdings wieder in Abrede gestellten) und von mir näher beschriebenen inaktiven Scopolamin bedingt werden, einer Base, die jedoch in der von mir verarbeiteten Scopolia-wurzel nicht präexistirte, sondern unter Umständen (s. oben) erst bei der Darstellung des Scopolamins gebildet wurde.

Das gelegentliche Auftreten von kleineren oder grösseren Mengen von optisch inaktivem Scopolamin in den käuflichen Scopolaminhydrobromiden ist praktisch ohne jede Bedeutung. Hr. Prof. Dr. Uhthoff, Director der hiesigen Universitäts-Augenklinik, hatte im Verein mit Hrn. Privatdozent Dr. Axenfeld die Güte, vergleichende Untersuchungen mit dem von mir selbst dargestellten, stark drehenden Scopolaminhydrobromid:  $\alpha_{[D]} = -25^{\circ} 43'$  und dem schwach drehenden käuflichen Scopolaminhydrobromid:  $\alpha_{[D]} = -6.62^{\circ}$ , auszuführen. Hierbei hat sich das praktisch wichtige Resultat ergeben, dass in der Wirkung beider Salze keinerlei Verschiedenheit zu constatiren war.

Nach O. Hesse soll die schwächere Drehung des käuflichen Scopolaminhydrobromids durch einen Gehalt einer neuen, ebenfalls

optisch activen Base, des Atroscins, bedingt werden. Die Beschreibung, welche jetzt O. Hesse von diesem »Atroscin« giebt, weist nach meinem Dafürhalten jedoch eher auf eine Identität desselben mit meinem *i*-Scopolamin, als auf eine Verschiedenheit jener beiden Basen von einander hin. A. Partheil ermittelte für das Hydrobromid des *i*-Scopolamins im Laurent'schen Halbschattenapparat seiner Zeit die ganz verschwindende Drehung von  $\alpha_{D} = + 0.44'$ . Ich selbst konnte überhaupt keine Ablenkung wahrnehmen. Bei der Aehnlichkeit, welche das »Atroscin« mit dem *i*-Scopolamin zeigt, hätte man erwarten sollen, dass O. Hesse sich nach meiner Angabe erst *i*-Scopolamin dargestellt und dieses dann mit dem »Atroscin« genau verglichen hätte, ehe er letzteres für eine neue Base ansprach. Da O. Hesse dies nicht für nöthig erachtet hat, so werde ich versuchen, das »Atroscin« nach den darüber jetzt vorliegenden, allerdings sehr dehbaren Angaben aus käuflichem, schwach drehendem Scopolaminhydrobromid zu isoliren, um es alsdann mit meinem *i*-Scopolamin zu vergleichen. Es wird sich ja dann wohl herausstellen, ob es ein »Atroscin« giebt oder nicht.

Da ich auch bei der Darstellung des *i*-Scopolamins, wie bei allen meinen Versuchen, von dem reinen, normal drehenden Scopolaminhydrobromid:  $\alpha_{D} = - 25^{\circ}43'$ , ausgegangen bin, einem Präparate, welches auch nach Hesse kein »Atroscin« enthält, so ist mir die Vermuthung Hesse's, mein *i*-Scopolaminhydrobromid sei nichts anderes als ungenügend gereinigtes Atroscinhydrobromid, ganz unverständlich.

Die unqualificirbare, jeder wissenschaftlichen Kritik spottende Verdächtigung, welche Hr. Hesse in der Schlussbemerkung seiner Abhandlung, bezüglich der auf meine Veranlassung (?) von Seiten der Pharmakopöe-Commission vorgenommenen Aenderung des Namens *Hyoscinum hydrobromicum* (nach Ladenburg  $C_{17}H_{23}NO_3$ , H Br +  $3\frac{1}{2}H_2O$ ) in *Scopolimum hydrobromicum* (nach E. Schmidt  $C_{17}H_{21}NO_4$ , H Br +  $3H_2O$ ) ausspricht, ist eine so unwürdige, dass dieselbe einer Entgegnung nicht bedarf. Nach wie vor liegt auch heute keine Veranlassung vor, den Namen Scopolamin für die Base  $C_{17}H_{21}NO_4$  aus der Literatur zu streichen und durch die Bezeichnung *Hyoscin*, worunter man trotz der Polemik Hesse's noch immer ein Isomeres des Atropins und *Hyoscyamins* der Formel  $C_{17}H_{23}NO_3$  versteht, zu ersetzen. Gerade der Umstand, dass jetzt im Handel schwach drehende Salze der Formel  $C_{17}H_{21}NO_4$ , H Br +  $H_2O$  vorkommen, macht die Beibehaltung der Bezeichnung Scopolamin für die normal drehende Base  $C_{17}H_{21}NO_4$ , deren Hydrobromid ein Drehungsvermögen von  $\alpha_{D} = - 25^{\circ}43'$  besitzt, besonders nothwendig.

Marburg, den 18. Juli 1896.

---