

in Laboratoriumsflüssigkeiten hineingeraten können²⁶⁾, doch wird vornehmlich im Lösungswasser der Ursprung eines Kupfergehaltes von Reagenslösungen zu suchen sein. Aus diesem Grunde habe ich seinerzeit empfohlen²⁷⁾, zur Herstellung maßanalytischer Thiosulfat-Lösungen nur sorgfältig aus Glasgefäßen destilliertes Wasser zu verwenden, jedenfalls aber auf Ausschluß von im angegebenen Sinne katalytisch wirkenden Kupferspuren zu achten. Ich selbst habe seither bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßregeln gute Erfahrungen hinsichtlich der Haltbarkeit von Thiosulfat-Lösungen machen können, ohne allerdings diese Angelegenheit, weil meinem sonstigen Arbeitsgebiete zu ferne liegend, systematisch genug verfolgt zu haben, um ein abschließendes und allseitig gesichertes Ergebnis aussprechen zu können. Ich möchte mich daher begnügen, die der analytischen Chemie näher stehenden Kollegen auf diese Möglichkeit zu verweisen.

151. Richard Willstätter und Endre Berner: Hydrolyse des Scopolamins.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Bayer, Akademie d. Wissenschaften in München.]

(Eingegangen am 17. März 1923.)

Nach den Untersuchungen von J. Gadamer und F. Hammer¹⁾ sowie von K. Heß und O. Wahl²⁾ ist die basische Komponente des Scopolamins noch unbekannt und das bekannte Scopolin aus ihr durch Umlagerung eines α -Oxydrings in ein γ -Oxyd gebildet nach den Formeln:



Zum primären Spaltungsprodukt, für das wir in Anlehnung an eine Bemerkung von J. F. Eykman³⁾ den Namen Scopin vorschlagen, führt die Hydrolyse des Scopolamins in schwach alkalischem Medium.

Es gelingt, die Tropeine unter milden Bedingungen mittels pankreatischer Lipase zu hydrolysieren. Zweckmäßig arbeitet man in glycerinhaltiger Lösung bei Gegenwart von Ammoniak-Ammonchlorid-Puffer und nach den Erfahrungen von R. Willstätter, E. Waldschmidt-Leitz und F. Menmen⁴⁾ unter Aktivierung mit Albumin und Calciumchlorid. Es ist am besten, das freie Alkaloid zusammen mit Olivenöl anzuwenden, durch dessen Verseifung die Hydrolyse des Tropeins eingeleitet und der Puffer sehr rasch neutralisiert wird. Indessen ist die Pankreas-Lipase kein gutes Reagens auf die Estergruppe dieser Alkaloide, und vergleichende Versuche bei 30° mit dem Ammoniak-Ammoniumchlorid-Puffer nach L. Michaelis (2 Tle. $\frac{1}{2}$ -NH₄Cl mit 1 Tl. $\frac{1}{2}$ -NH₃) lehren, daß auch

²⁶⁾ Ob Thiosulfat selbst, von seiner Herstellungsweise her, eine Spur Kupfer enthalten kann, vermag ich nicht zu beurteilen.

²⁷⁾ E. Abel, l. c.

¹⁾ Ar. 259, 110 [1921]. ²⁾ B. 55, 1979 [1922].

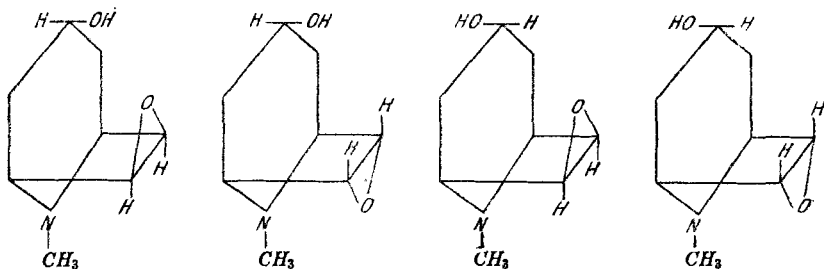
³⁾ B. 25, 3069 und zwar 3078, Fußnote [1892].

⁴⁾ H. 125, 93 [1922].

schon durch dieses alkalische Mittel allein ($p_H = 8.9-9.0$ bei der angegebenen Temperatur) die Alkaloide Atropin und Scopolamin in einigen Tagen beträchtlich hydrolysiert werden. Es ist daher einfacher, das Scopin so zu gewinnen. In 9 Tagen ergab zufolge der Titration nach R. Willstätter und E. Waldschmidt-Leitz⁵⁾ in alkoholischer Lösung mit Phenolphthalein die Spaltung durch den ammoniakalischen Puffer 62% Ausbeute, in 13 Tagen 80, in 35 Tagen 97%. Bei so langer Versuchsdauer lagert sich das Scopin zum Teil in Scopolin um, und die beiden Basen sind schwer zu trennen. Rein erhält man das Scopin, wenn man kürzere Zeit hydrolysiert und das gebildete Spaltungsprodukt von dem in Wasser schwer löslichen, unveränderten Scopolamin trennt.

Das Scopin verwandelt sich beim Erhitzen sowie bei Einwirkung von Säuren und Alkalien in Scopolin. Die Auffindung des leicht veränderlichen α -Oxyds bestätigt die letzten Ansichten von J. Gadamer und von K. Heß über die Konstitution des Scopolamins.

Für das Scopin, das bisher nur in einer einzigen Form, nämlich der unter den vorsichtigen Bedingungen entstehenden, beobachtet wurde, kommen folgende 4 Konfigurationen in Betracht, während das entsprechende Trioxy-tropan in 8 Raumisomeren möglich und auch nur in einer Form (Teloidin von F. L. Pyman und W. C. Reynolds⁶⁾) bekannt ist.



Hydrolyse

des Scopolamins durch Ammoniak-Ammoniumchlorid.

Das Alkaloid löst sich klar in ungefähr der doppelt-molekularen Menge von $\frac{1}{2}$ -Salmiak-Lösung. Wir nahmen z. B. 34 g Scopolamin-Base in 500 ccm $\frac{1}{2}$ -NH₄Cl auf und versetzten die Lösung mit 250 ccm $\frac{1}{2}$ -NH₃, wobei sie klar blieb. Die Hydrolyse ließen wir im Thermostaten von 30° 9 Tage andauern.

Die Hauptmenge der Base wurde nach dem Einengen der Flüssigkeit im Vakuum auf 200 ccm durch Versetzen mit 10 ccm 20-proz. Ammoniak und 10-maliges Ausschütteln mit dem gleichen Volumen Chloroform gewonnen, wobei man von Zeit zu Zeit wieder etwas Ammoniak zufügte. Auf diese Weise erhielten wir 3 Fraktionen. Die erste Ausschüttlung ergab 13.8 g hauptsächlich von Scopolamin, die zweite und dritte zusammen 1.95 g öliges Gemisch, die vierte bis zehnte 3.6 g fast reines Scopin vom Schmp. 73°.

Scopolamin und Scopin lassen sich gut trennen mit Hilfe von Kohlensäure, die das stärker basische Scopin bindet. Die zweite Fraktion wurde so durch Ausäthern der kohlensäure-haltigen wäßrigen Lösung zerlegt in

⁵⁾ B. 54, 2988 [1921].

⁶⁾ Soc. 93, 2077 [1908].

1.4 g Scopin und 0.55 g Scopolamin. Den Rest der Base, der von der großen Menge der Ammoniumsalze zurückgehalten wird, isoliert man leichter nach völligem Eindunsten. Zunächst schieden wir durch Ansäuern mit Salzsäure einen Teil der Tropasäure (7.6 g) als Niederschlag aus und gewannen den Rest derselben (4.0 g) durch mehrmaliges Ausäthern. Der ausgefällte Anteil schmolz bei 123—126° und war gemäß seiner hohen spez. Drehung ($[\alpha]_D^{20} = -67.5^\circ$) reich an *l*-Säure; der ausgeätherte Anteil wies nur $[\alpha]_D = -27^\circ$ auf. Nach Entfernung der Tropasäure wurde die Flüssigkeit mit Ammoniak neutralisiert und im Vakuum unter Abfiltrieren von ausgeschiedenem Salmiak zur Trockne verdunstet. Dann zogen wir die Salzmasse 2-mal mit Äther unter gelindem Ammoniakdruck aus, wodurch noch 3 g reines Scopin erhalten wurden.

Die Ausbeute an Tropasäure entsprach einer Spaltung von 62—63%. Nach diesem Grad der Hydrolyse wären 10.8 g Scopin neben 12.7 g Scopolamin zu erwarten, während der Versuch 14.35 g Scopolamin, etwas Scopin enthaltend, und 8.0 g Scopin lieferte.

Scopin, $C_8H_{13}O_2N$.

Die Base, durch Abdampfen der Lösungen in Chloroform und in Äther unter vermindertem Druck gewonnen, erstarrte sofort krystallinisch, während Gemische mit Scopin sehr schwer krystallisieren. Scopin ist in Wasser, Alkohol, Chloroform und Aceton sehr leicht, in Äther und Benzol leicht löslich, schwer in Petroläther. Es läßt sich am besten aus niedrig siedendem Petroläther umkrystallisieren und bildet dann schöne, luftbeständige, lange Nadeln, die scharf und konstant bei 76° (korr.) schmelzen. Wie die Theorie erwarten läßt, ist die Base optisch inaktiv.

0.1516 g Sbst.: 0.3445 g CO_2 , 0.1158 g H_2O . — 0.2537 g Sbst.: 21.1 ccm N (19°, 708.5 mm).

$C_8H_{13}O_2N$. Ber. C 61.90, H 8.45, N 9.03.

Gef. » 61.98, » 8.54, » 9.07.

Scopin wirkt auf ammoniakalische Silberlösung nicht ein. Es unterscheidet sich darin vom Tropinon, wie sich auch Scopolin im Verhalten von den Ketonen der Tropicgruppe unterscheidet⁷⁾. Im Verhalten gegen Chromsäure in schwefelsaurer Lösung bei 50—60° steht Scopin zwischen dem leicht oxydierbaren Tropin und dem schwierig angreifbaren Scopolin; aber ein großer Teil des angewandten Scopins wurde bei vorsichtiger Isolierung in Form von Scopolin (Schmp. 108—109°) wiedergewonnen.

Immerhin ist Scopin gegen Säure beständiger als gegen Alkalien. Es blieb bei 24-stündiger Einwirkung von *n*-Salzsäure bei Zimmertemperatur unverändert, wie die Untersuchung des platinchlorwasserstoffsäuren Salzes zeigte. Hingegen wird Scopin in *n*-Kalilauge bei gewöhnlicher Temperatur in 24 Stdn. fast vollständig isomerisiert. Wir erhielten nach dieser Behandlung durch Ausschütteln mit Chloroform ein Rohprodukt, das von 93—108.5° allmählich schmolz und bei einmaligem Umkrystallisieren reines Scopolin vom Schmp. 110° lieferte. Einstündige Einwirkung von *n*-KOH genügt aber nicht, man findet danach den Schmelzpunkt des Scopins nur ein wenig erniedrigt (70°, nach einmaligem Umkrystallisieren 75°).

⁷⁾ R. Willstätter, B. 29, 1575 [1896], und zwar 1578, Fußnote. An dieser Stelle wurde darauf hingewiesen, daß die Ketonformel von E. Schmidt dem Verhalten des Scopolins nicht Rechnung trug.

Bei der Destillation von Scopin unter gewöhnlichem Druck geht bei 248° Scopolin über, dem noch etwas Scopin beigemischt ist, und der Rückstand im Kolben besteht in reinem Scopolin. Erhitzen auf 150° wird 1 Min. lang vertragen, nach 5 Min. ist der Schmp. auf 65° erniedrigt. Bei 200° wird in 5 Min. schon viel Scopolin gebildet.

Das Hydrochlorid des Scopins krystallisiert aus alkoholischer Lösung in schönen Täfelchen. Das Pikrat ist schwer löslich und krystallisiert in dünnen prismatisch begrenzten Blättchen vom Schmp. 231° (unkorr.; Zers.), während Scopolin-Pikrat derbere Prismen vom Schmp. 236° bildet.

Deutlichere Unterschiede zeigen die beiden folgenden Salze.

Platinchlorwasserstoffsäures Scopin: Im Gegensatz zum Salze des Scopolins schwer löslich. Es krystallisiert (aus 5-proz. Platinchlorwasserstoffsäure) rasch in langen, domatratisch begrenzten Prismen, die bei 219° (unkorr.) unter Zersetzung schmelzen. Sowohl bei der Ausscheidung bei gewöhnlicher Temperatur wie beim Umkrystallisieren aus siedendem Wasser, worin es sich leicht löst, krystallisiert das Salz mit 2 H₂O, während das Scopolin-Chlorplatinat nur 1 H₂O enthält.

I. 0.3377 g lufttr. Sbst. verloren über P₂O₅ 0.0161 g. — II. 0.1057 umkryst. Sbst. verloren 0.0049 g.

(C₈H₁₃O₂N)₂H₂Cl₆Pt. 2 H₂O. Ber. H₂O 4.76. Gef. H₂O I. 4.77, II. 4.64.

0.1689 g Sbst. (wasserfrei): 0.0453 g Pt.

C₁₆H₂₈O₄N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 27.10. Gef. Pt 26.81.

Das zum Vergleich bereitete platinchlorwasserstoffsäure Scopolin entsprach ziemlich den Angaben von O. Hesse⁸⁾ für das Salz des Oscins. Die erst nach starkem Einengen auskrystallisierten Tafeln schmolzen bei 203° unter Zersetzung.

0.3481 g lufttr. Sbst. verloren über P₂O₅ 0.0084 g.

(C₈H₁₃O₂N)₂H₂Cl₆Pt. H₂O. Ber. H₂O 2.44. Gef. H₂O 2.41.

0.1730 g Sbst. (wasserfrei): 0.0472 g Pt.

C₁₆H₂₈O₄N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 27.10. Gef. Pt 27.28.

Goldchlorwasserstoffsäures Scopin: Die Base wird von Goldchlorwasserstoffsäure gefällt; beim Stehen wird der Niederschlag mikrokristallin, und er weist dann genau denselben Wassergehalt auf wie nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser, wobei sich kleine abgedachte Prismen vom Schmp. 216° (unt. Zers.) ausscheiden.

Einige Stunden an der Luft getrocknet, enthält das Golddoppelsalz 1.24% Wasser (ber. für 1/3 H₂O 1.20%), wovon ein Teil an der Luft langsam abgegeben wird. Die luftkonstant getrockneten Präparate zeigten bei 3 Bestimmungen einen Wassergehalt von 0.68%, was 1/6 H₂O entspricht.

0.1109 g exsiccatortr. Sbst.: 0.0439 g Au.

C₈H₁₄O₂NCl₄Au. Ber. Au 39.83. Gef. Au 39.60.

Das zum Vergleich untersuchte Salz des Scopolins entsteht als voluminöser Niederschlag, der beim Stehen dicht und krystallinisch wird. Er besteht aus prismatischen Täfelchen vom Schmp. 220° (unt. Zers.) mit einem Gehalt von 1/2 H₂O.

0.3363 g Sbst. verloren im Exsiccator 0.0054 g.

C₈H₁₃O₂N, HCl₄Au. 1/2 H₂O. Ber. H₂O 1.78. Gef. H₂O 1.60.

0.1696 g Sbst. (wasserfrei): 0.0671 g Au.

C₈H₁₄O₂NCl₄Au. Ber. Au 39.83. Gef. Au 39.56.

Das Scopolin-Chloraurat krystallisiert aber aus heißem, etwas salzsäurehaltigem Wasser ohne Krystallwassergehalt in kleinen Prismen aus.

⁸⁾ A. 271, 100 und zwar 116 [1892].