

27. A. Ladenburg: Künstliche Alkaloide.¹⁾

(Eingegangen am 14. Januar 1880.)

In einer früheren Mittheilung²⁾ habe ich gezeigt, dass aus tropensaurem Tropin beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbad eine Base gewonnen wird, die in Bezug auf Zusammensetzung und viele andere Eigenschaften mit dem Atropin übereinstimmt. Ich bringe nun heute den Nachweis der vollständigen Identität dieser künstlich gewonnenen Base mit dem Atropin.

	Natürliches Atropin	Künstliches Atropin
Krystallform	Glänzende Nadeln	ebenso
Schmelzpunkt	113.5° ³⁾	113.5°
Verhalten gegen Gerbsäure	Bewirkt in sehr verdünnter neutraler Lösung des Chlorhydrats eine weisse, in verd. Salzsäure leicht lösliche Fällung	ebenso
Kaliumquecksilberjodid	In saurer Lösung weisser, käsiger Niederschlag	ebenso
Jod in Jodkalium	Braunes Oel, das nach einiger Zeit krystallisirt	ebenso
Pikrinsäure	In mässig verdünnten und sauren Lösungen entsteht ein schön krystallisirter Niederschlag	ebenso
Goldchlorid	Erzeugt in sauren Lösungen einen gelben, öligen Niederschlag, der nach einiger Zeit krystallisirt. Die trocknen Krystalle beginnen bei 135° zu schmelzen. (Planta)	ebenso. Die Krystalle beginnen bei 134° zu schmelzen
Beim Einleiten von Cyangas	wird die alkoholische Lösung der Base roth	ebenso
Beim Erwärmen mit H ₂ SO ₄ u. K ₂ Cr ₂ O ₇ u. späteren Wasserzusatz	Benzoëgeruch	ebenso
Erwärmen mit conc. H ₂ SO ₄	schwacher Orangeblüthengeruch	ebenso

Die Salze des Atropins zeigen bekanntlich mit Mineralsäuren Schwierigkeit zu krystallisiren (vgl. *Planta*, Ann. Chem. Pharm. 74, 245), doch gelang es nach der Methode von *Maitre* (*Dictionnaire de chimie* I, 482) hübsche Nadeln des Sulfats darzustellen. Hier lasse ich auch noch die Analyse des Golddoppelsalzes folgen.

¹⁾ Der Berliner Akademie am 4. Aug. 1879 vorgelegt.

²⁾ Diese Berichte XII, 941.

³⁾ In meiner früheren Mittheilung ist durch einen Druckfehler der Schmelzpunkt des nat. Atropins zu 115.5° angegeben.

	Gefunden	Berechnet für $C_{17}H_{23}NO_3, HCl, AuCl_3$
C	32.19 pCt.	32.48
H	4.22 -	3.82.

Die mydriatische Wirkung des Atropins wurde durch Herrn Prof. Völkers als der des natürlichen in jeder Beziehung identisch festgestellt. Bei Behandlung einer menschlichen Pupille mit 3 Tropfen einer 1procentigen Lösung des neutralen Chlorhydrats dieser Base trat maximale Erweiterung der Pupille und vollkommene Lähmung der Accommodation ein, welche etwa eine Woche andauerte.

Die Vergleichenngen der physiologischen Wirkungen übernahmen die HHrn. Professoren Hensen und Falck. Dieselben haben festgestellt, dass ebenso wie das natürliche Atropin gemäss der Untersuchungen von Schmiedeberg, Koppe und von Ruckert, so auch das künstliche Atropin die Eigenschaft besitzt, den durch Muscarin hervorgerufenen Stillstand des Herzens zu heben. Ich lasse die Beobachtungen als Beleg folgen:

Ein Frosch hatte um	5 ^h 22'	84 Herzschläge pro Minute,
- - - -	5 ^h 25'	wurde er durch Muscarin (durch
- - - -		Hrn. Prof. Schmiedeberg gütigst
- - - -		übersandt,) vergiftet,
- - - -	26' 30	Stillstand des Herzens,
- - - -	29'	Injection einer sehr geringen Menge
- - - -		von künstlichem Atropinsulfat in
- - - -		den Bauch,
- - - -	31'	ist der Herzschlag wieder lebhaft:
- - - -		72 mal pro Minute und bleibt so.
- - - -	6 ^h 12'	56 Herzschläge in der Minute. Das
- - - -		Thier ist völlig gelähmt.
Ein anderer Frosch hatte um	5 ^h 40'	88 Herzschläge in der Minute,
- - - -	43'	wurde er durch Muscarin
- - - -		vergiftet,
- - - -	43' 30"	Stillstand des Herzens,
- - - -	44'	1 Contraction pro Minute,
- - - -	45'	2 - - -
- - - -	46'	5 - - -
- - - -	47'	4 - - -
- - - -	48'	6 - - -
- - - -	50'	9 - - -
- - - -	51'	0 - - -
- - - -	52'	6 - - -
- - - -	54'	3 - - -
- - - -	55'	1 - - -
- - - -	56'	4 - - -
- - - -	57'	4 - - -

Ein anderer Frosch hatte um 5 ^h 58'	2	Contractionen pro Minute,
- - - - - 59'	Injectionen von Atropinsulfat	in den Bauch, welches wegen
	Lähmung des Kreislaufs lang-	sam absorbirt wird.
- - - - - 6 ^h 1'	3	Contractionen pro Minute,
- - - - - 2'	8	- - -
- - - - - 3'	8	- - -
- - - - - 4'	8	- - -
- - - - - 5'	9	- - -
- - - - - 6'	10	- - -
- - - - - 7'	11	- - -
- - - - - 8'	15	- - -
- - - - - 9'	35	- - -
- - - - - 10'	44	- - -
- - - - - 11'	48	- - -

Durch die Gesammtheit dieser Versuche ist die Identität des künstlichen und des natürlichen Atropins zweifellos erwiesen.

Die Herstellung von Atropin durch Behandlung von tropasaurem Tropin mit verdünnter Salzsäure gab mir die Hoffnung, auch andere, dem Tropin ähnliche Basen, durch Behandlung anderer Tropinsalze mit Salzsäure zu gewinnen. Diese Hoffnung hat sich in vollem Maasse bestätigt, so dass in dieser Weise eine ganze Klasse von Alkaloiden dargestellt werden kann, welche sich wie das Atropin selbst von dem Tropin ableiten und die ich als Tropeine bezeichne.¹⁾

Ich will drei solcher Körper hier kurz beschreiben, während ich mir weitere Mittheilungen über diese, sowie über einige andere, die ich mit Hrn. stud. Meyer gemeinschaftlich untersuche, für später vorbehalten.

Salicyltropein. Es wird ganz ähnlich wie künstliches Atropin, nämlich durch längere Behandlung von salicylsaurem Tropin mit verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbad gewonnen und aus der Lösung durch kohlenensaures Kali niedergeschlagen. Das ausgeschiedene Oel erstarrt nach einiger Zeit zu hübschen Blättchen, welche filtrirt, gepresst und in wenig Alkohol gelöst werden. Diese Lösung scheidet beim Eingiessen in Wasser ein Oel aus, welches bald krystallinisch erstarrt.

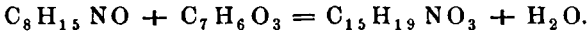
Das Salicyltropein, $C_{15}H_{19}NO_3$, wird so in weissen, seiden-glänzenden Blättchen gewonnen, die zwischen 57 und 60° schmelzen und in Wasser schwer, in Alkohol sehr leicht löslich sind. Es ist

¹⁾ Es wäre möglich, dass das im Jahre 1876 von Buchheim aus Tropin und Chlorbenzoyl dargestellte Benzoyltropin auch zu den Tropeinen gehört.

eine starke Base, die in verdünnten Säuren leicht löslich ist. Die Zusammensetzung ist durch die folgenden Analysen festgestellt:

	Berechnet f. $C_{15}H_{19}NO_3$	Gefunden
C	68.98	68.85
H	7.25	7.55
N	5.49	5.55.

Das Salicyltropein entsteht daher ähnlich wie das Atropin nach der Gleichung:



Das Chlorhydrat der Base krystallisirt aus Wasser in feinen, glänzenden Nadeln. Die wässrige Lösung dieses Salzes giebt mit Platinchlorid einen aus mikroskopischen Nadeln bestehenden Niederschlag, der selbst in heissem Wasser schwer löslich ist. Mit Goldchlorid wird ein gelbes, krystallinisches Doppelsalz erhalten. Durch Pikrinsäure entsteht ein amorpher Niederschlag, Kaliumquecksilberjodid bewirkt eine weisse, käsige Fällung, Gerbsäure in neutraler Lösung einen weissen Niederschlag, der in verdünnter Salzsäure leicht löslich ist. Jod in Jodkalium bewirkt die Ausscheidung eines braunen Oels.

Das Salicyltropein ist ein schwaches Gift. 0.025 g in neutraler Lösung tödteten ein Frosch innerhalb weniger Stunden, dagegen blieben 0.05 g bei einem Kaninchen ohne jede Wirkung. Pflanzenfresser scheinen daher, wie gegen Atropin, auch gegen dieses Gift weniger empfindlich zu sein. Auf die Pupille wirkt Salicyltropein nicht ein.

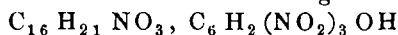
Oxytoluyltropein oder Homatropin entsteht aus mandelsaurem Tropin und verdünnter Salzsäure mit grosser Leichtigkeit. Schon nach wenigen Stunden haben sich reichliche Mengen der Base gebildet und wenn man die Einwirkung der Salzsäure auf dem Wasserbad mehrere Tage andauern lässt, so erhält man eine gute Ausbeute an diesem interessanten Körper. Aus der salzsauren Lösung fällt durch Kaliumcarbonat ein nicht erstarrendes Oel, welches durch Chloroform entzogen wird und nach der Destillation des Lösungsmittels wieder als Oel zurückbleibt. Zur weiteren Reinigung wird dasselbe in verdünnter Salzsäure gelöst und daraus entweder als Golddoppelsalz oder als Pikrat gefällt. Diese beiden Verbindungen lassen sich aus heissem Wasser umkrystallisiren und dadurch völlig rein erhalten. Aus der reinen Goldverbindung lässt sich durch Schwefelwasserstoff das reine Homatropinchlorhydrat gewinnen. Aus dem Pikrat lässt sich die Base in der Weise wieder abscheiden, dass man es in viel heissem Wasser löst, so dass es in der Kälte gelöst bleibt und dann einen Ueberschuss von Kaliumcarbonat zusetzt und mit Chloroform ausschüttelt. Dieses wird zur Entfernung von Spuren des Pikrats wieder mit etwas Kaliumcarbonatlösung geschüttelt, dann über Kaliumcarbonat getrocknet und abdestillirt. Auch hier hinter-

bleibt das Homatropin als Oel und es ist bisher nicht gelungen, dasselbe krystallisirt zu erhalten.

Homatropingoldchlorid, $C_{16}H_{21}NO_3, HCl, AuCl_3$, fällt meist ölig aus, krystallisirt aber bald und lässt sich aus heissem Wasser umkrystallisiren. Man erhält es dann in schwerlöslichen, hübschen Prismen. Die Analyse ergab folgende Zahlen:

	Berechnet für $C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HCl, AuCl_3$	Gefunden
Au	31.95	31.76
C	31.26	31.27
H	3.58	3.58.

Das Pikrat fällt ölig oder harzig, wird aber bald krystallinisch. Es löst sich leicht in heissem Wasser und krystallisirt daraus in gelben, glänzenden Blättchen. Die Zusammensetzung



ist durch folgende Analyse bestätigt:

	Berechnet	Gefunden
C	52.38	52.42
H	4.76	5.05
N	11.11	10.88.

Von den weiteren Reactionen gebe ich noch Folgendes an: Die saure Lösung des Chlorhydrats giebt mit Gerbsäure keine Trübung, mit Kaliumquecksilberjodid einen weissen, käsigen Niederschlag, mit Quecksilberchlorid ein weisses Oel, durch Jod in Jodkalium entstehen gelbe Krystalle neben einem schwarzen Oel. Durch Platinchlorid bildet sich in concentrirter Lösung ein amorpher Niederschlag und aus dem Filtrat erhält man beim Verdunsten hübsche Nadeln.

Das Homatropin wirkt auf die menschliche Pupille fast ebenso energisch erweiternd ein wie das Atropin. In der hiesigen ophtalmologischen Klinik sind eine grosse Reihe von Versuchen angestellt worden, um die mydriatische Wirkung des Homatropins genau festzustellen. Es ergiebt sich daraus, dass in vielen Fällen Homatropin zweckmässigere Anwendung findet denn Atropin, und es steht demnach eine therapeutische Benutzung des Homatropins in Aussicht.

Phtalyltropeïn. Diese Verbindung, welche sich aus Phtalsäure, Salzsäure und Tropin ähnlich wie die anderen Tropeïne, aber nur in geringer Menge, darstellen lässt, wurde bisher nur ungenügend untersucht. Die Base bildet in reinem Zustand bei 70° schmelzende, weisse, seidenglänzende, filzige Nadeln, die in Wasser sehr schwer, aber leicht in Alkohol löslich sind. Die Analyse ergab folgende Resultate:

	Berechnet für $C_{24}H_{32}N_2O_4$	Gefunden
C	69.90	69.62
H	7.77	8.10.

Die Reactionen sind denen des Atropins ähnlich, doch unterscheidet es sich durch ein schwerer lösliches, in hübschen Nadeln krystallisirendes Platindoppelsalz.

Die Existenz der Tropheine, von denen einige, wie das Atropin, stark mydriatisch wirken, legte die Vermuthung nahe, dass die anderen natürlich vorkommenden und mydriatisch wirkenden Alkaloide auch zu den Tropheinen gehören. Ich habe deshalb eine nähere Untersuchung des Hyoscyamins begonnen, welche schon jetzt jene Hypothese wahrscheinlich macht.

Das Hyoscyamin ist bisher im reinen Zustand nicht bekannt, obgleich Merck in Darmstadt ein nahezu reines Produkt in den Handel bringt. Doch habe ich meine bisherigen Versuche hauptsächlich mit einem selbst aus Hyoscyamus bereiteten und einem von Trommsdorff bezogenen Präparat ausgeführt. Alle enthalten übrigens denselben Körper. Zur Reinigung wird das noch unreine Präparat in Goldsalz verwandelt, dieses aus heissem Wasser umkrystallisirt, dann durch Schwefelwasserstoff zersetzt und die salzsaure Lösung durch concentrirte Kaliumcarbonatlösung gefällt. Die abgeschiedene Base wird in wenig Alkohol gelöst und durch Eingiessen in Wasser gefällt. Dies wird so häufig wiederholt, bis das gewonnene Produkt durch weiteres Umkrystallisiren seinen Schmelzpunkt nicht mehr ändert.

Das Hyoscyamin ist mit dem Atropin isomer.¹⁾ Dies wurde sowohl durch die Analyse der Base selbst, wie des Golddoppelsalzes erwiesen:

	Berechnet für $C_{17}H_{23}NO_3$	Gefunden
C	70.59	70.47
H	7.95	8.24
N	4.84	4.96.

	Berechnet für $C_{17}H_{23}NO_3, HCl, AuCl_3$	Gefunden
C	32.38	32.68
H	3.82	4.09
Au	31.23	30.89.

Dass aber Hyoscyamin und Atropin nicht identisch sind, ergibt sich aus folgenden Beobachtungen, die ich selbst machte und einer Reihe anderer, die seit längerer Zeit bekannt sind und die ich hier unerwähnt lasse: Das Hyoscyamin bildet kleinere, weniger gut ausgebildete Nadeln wie das Atropin, es schmilzt schon bei 108.5, Atropin bei 113.5. Das Goldsalz des Hyoscyamins fällt auch meist erst ölig, erstarrt aber viel leichter wie das des Atropins und krystallisirt aus

¹⁾ Nach Höhn und Reichardt entspricht die Zusammensetzung des Hyoscyamins der Formel $C_{15}H_{23}NO_3$.

Wasser in schönen Blättern, die nach dem Trocknen einen prachtvollen Goldglanz zeigen, was beim Atropingold nicht der Fall ist. Das letztere schmilzt bei 135° , während Hyoscyamingold erst bei 159° schmilzt.

Ich habe auch die Zerlegung des Hyoscyamins durch Baryt, über welche schon Angaben von Höhn und Reichardt (Ann. 157, 98) vorliegen, zu studiren begonnen. Die Hyoscinsäure hat etwa die früher beobachteten Eigenschaften, doch schmilzt sie jedenfalls über 116° und nicht bei 104 — 105° wie die ebengenannten Forscher angeben, ihre Zusammensetzung ist aber die der Tropasäure, $C_9 H_{10} O_3$. Die Analyse ergab Folgendes:

	Berechnet	Gefunden	Höhn und Reichardt
C	65.06	65.15	65.1
H	6.03	6.42	6.45.

Auch in ihren sonstigen Eigenschaften steht sie der Tropasäure nahe. Ueber Identität oder Verschiedenheit spreche ich mich hier noch nicht aus, ebenso wenig kann ich über die dabei gebildete Base genauere Angaben machen, doch gleicht sie sehr dem Tropin. Ich denke darüber nächstens weitere Mittheilungen geben zu können, ebenso wie über Duboisin und Belladonin, die ich in ähnlicher Richtung untersuche.

Nächste Sitzung: Montag, 26. Januar 1880 im Saale der Bauakademie am Schinkelplatz.