

	Berechnet	Gefunden	
		I.	II.
HCl	18.8	18.9	19.0 pCt.

Das Chloroplatinat, $C_{18}H_{16}N_6 \cdot 2HCl \cdot PtCl_4 + \frac{1}{2}H_2O$, bildet sich, wenn man zu einer siedenden, concentrirten, alkoholischen Lösung der Base eine Mischung von Platinchlorid und rauchender Salzsäure setzt, wobei sich das Salz sogleich in der Form orangegelber Täfelchen abscheidet. Es enthält $\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser, welches nicht im Exsiccator, wohl aber bei $125^{\circ} C.$ entweicht. Der Körper wurde für die Analyse mit salzsäurehaltigem Alkohol gewaschen, vom Wasser wird er zersetzt.

	Berechnet	Gefunden	
		I.	II.
Pt	26.5	26.5	26.1 pCt.
$\frac{1}{2}H_2O$	1.2	1.1	1.2 »

Durch Einwirkung von Amylnitrit auf das Cyanphenylhydrazin hoffte ich das Bis-phenyltetrazol zu erhalten, aber bisher ist es mir nicht gelungen.

Upsala, Universitätslaboratorium, im October 1888.

563. A. Ladenburg: Ueber die Beziehungen zwischen Atropin und Hyoscyamin.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Kiel.]

(Eingeg. am 1. November.)

Vor 8 Jahren habe ich nachgewiesen, dass das Hyoscyamin, welches bis dahin wenig bekannt war, mit dem Atropin isomer ist und sich in dieselben Producte, Tropasäure und Tropin, wie das Atropin spalten lässt. Die Richtigkeit dieser Thatsache habe ich dadurch unzweifelhaft erhärtet, dass ich aus den Spaltungsproducten des Hyoscyamins Atropin regenerirte, wodurch gleichzeitig die Umwandlung des einen Alkaloids in das andere gelungen war.

Die Frage nach der Art der Isomerie der beiden Alkaloide habe ich damals nicht discutirt, weil ich dazu noch einige Versuche für nöthig hielt. Ich hatte mir aber die Vorstellung gebildet, dass die beiden Basen physikalisch isomer sein müssten und zwar in ganz ähnlicher Art wie Traubensäure und Linkswinsäure. Desshalb hielt ich auch die schwache Linksdrehung, die ich stets beim Atropin

beobachtet habe ¹⁾, durch eine Verunreinigung mit Hyoscyamin hervorgerufen.

Von dieser Vorstellung ausgehend, habe ich vor 4 Jahren durch meinen damaligen Assistenten Dr. Angelbis versuchen lassen, ob es nicht möglich sei durch Pilze (*Penicillium* etc.) Atropin in eine optisch-wirksame Base zu verwandeln. Diese Versuche blieben erfolglos und obgleich sie nicht sehr gründlich durchgeführt waren, habe ich sie doch nach Abgang von Dr. Angelbis nicht wieder aufnehmen lassen. Erst vor 2 Jahren, als es mir gelungen war, das inactive Propylpiperidin in seine activen Isomeren zu spalten, musste ich dieser Versuche wieder gedenken und nahm sie von Neuem auf, indem ich jetzt, ähnlich wie bei dem Propylpiperidin die Spaltung bei den Salzen herbeizuführen dachte.

Ich verwandelte möglichst reines Atropin zunächst in Jodcadmiumdoppelsalz ²⁾, das erst harzig ausfiel, aber alsbald krystallinisch wurde. Das Salz, das soviel mir bekannt, bisher nicht beschrieben wurde, ist in Wasser so gut wie unlöslich und wurde deshalb aus Alkohol zweimal umkrystallisirt, wodurch es in hübschen Nadeln erhalten wird. Die daraus dargestellte Base zeigte in 20procentiger alkohol. Lösung eine Linksdrehung von etwa 30', also nicht viel mehr als ich früher bei reinem Atropin gefunden hatte.

Ich dachte daher durch das Goldsalz bessere Resultate zu erzielen, indem ich dieses wiederholt umkrystallisirte und wirklich zeigte sich, dass der Schmelzpunkt desselben beim Umkrystallisiren in die Höhe ging. Während dies bei Anwendung kleiner Mengen schon alsbald zu bemerken war, veränderte sich der Schmelzpunkt bei Anwendung grösserer Quantitäten höchst langsam und ich musste sehr häufig umkrystallisiren bis der Schmelzpunkt auf 153—157° gestiegen war. (Schmelzpunkt des Hyoscyamingolds liegt bei 159—160°.) Da schliesslich nur wenig Goldsalz erhalten worden war, so konnte die daraus dargestellte Base nur in sehr verdünnter Lösung auf ihr optisches Verhalten geprüft werden, wobei sich eine schwache aber deutliche Linksdrehung zu erkennen gab.

Zunächst glaubte ich aus diesem Versuch den Schluss ziehen zu dürfen, dass es mir gelungen war, Atropin in Hyoscyamin zu verwandeln. Bei näherer Ueberlegung aber musste ich zugeben, dass dieser Schluss nicht bündig sei. Denn da ich in jedem Atropin einen geringen Hyoscyamingehalt annahm (s. o.), so war es viel wahrscheinlicher, dass es mir nur gelungen war, dieses schon vorhanden-

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 206, 282.

²⁾ Damals glaubte ich noch, dass auch durch Jodcadmiumsalze eine Spaltung des Propylpiperidins erreicht würde, was ich später als irrhümlich erkannte (vergl. Ann. Chem. Pharm. 247, 65).

gewesene Hyoscyamin aus dem Atropin zu isoliren. Ich gab deshalb auch diese Versuche wieder auf.

Nun hat vor einigen Monaten Will gefunden¹⁾, dass Hyoscyamin sowohl beim Schmelzen²⁾ wie auch durch verdünnte Natronlauge bei gewöhnlicher Temperatur in Atropin verwandelt wird, und er glaubt in Folge dessen Atropin und Hyoscyamin als desmotrope Verbindungen auffassen zu sollen.

Dem liegt offenbar ein Missverständniß zu Grunde.

Ein Körper wird tautomer (desmotrop) genannt, wenn er sich chemischen Agentien gegenüber so eigenthümlich verhält, dass zwei Strukturformeln für ihn möglich sind, oder kurz gesagt, bei der Tautomerie haben wir, wenigstens im Allgemeinen, einen Körper und zwei Formeln.

Im vorliegenden Fall aber haben wir zwei Körper, Atropin und Hyoscyamin und nur eine Formel, wenigstens ist bis jetzt kein chemischer Unterschied zwischen beiden Verbindungen aufgefunden.

Ich hätte schon damals auf diesen Irrthum aufmerksam gemacht, wenn ich nicht gern meine entgegenstehende Meinung über die Beziehung zwischen Atropin und Hyoscyamin durch Versuche gestützt hätte. So nahm ich denn und zwar gemeinschaftlich mit stud. Oel-schlägel die Untersuchung über die Umwandlung von Atropin und Hyoscyamin wieder auf, und zwar beabsichtigte ich jetzt einfache Salze, wie das schwefelsaure und das bromwasserstoffsäure Atropin durch Umkrystallisiren bei verschiedenen Temperaturen in die vorausgesetzten + und — Hyoscyamine zu spalten.³⁾

Allein so weit wir diese Versuche auch variirten, sie blieben erfolglos.

Nun ist im letzten Heft dieser Berichte S. 2777 eine neue Arbeit über die Umwandlung von Hyoscyamin in Atropin von Will und Bredig erschienen, die sich allerdings hauptsächlich die Aufgabe stellt, die Affinitätscoefficienten der Basen mittelst dieser Reaction zu bestimmen, bei welcher Gelegenheit aber auch mit grosser Bestimm-

¹⁾ Diese Berichte XXI, 1720.

²⁾ Vergl. auch E. Schmitt, *ibid.* XXI, 1829.

³⁾ Nähere Angaben über das bromwasserstoffsäure Salz, das noch nicht beschrieben ist, erfolgen vielleicht später. Es ist übrigens in reinem krystallisirten Zustand von E. Merck, Darmstadt, zu beziehen. Dasselbe gilt von dem salzsauren, dem bromwasserstoffsäuren und schwefelsauren Hyoscyamin, die Will als neu beschreibt. — Bei dieser Gelegenheit will ich auch hervorheben, dass ich über die Atropinbildung aus Tropin und Tropasäure eine ganz bestimmte Ansicht ausgesprochen und bewiesen zu haben glaube, während Will (S. 1720) angiebt, man wisse darüber noch nichts.

heit angegeben und der Nachweis versucht wird, dass reines Atropin eine schwache Linksdrehung zeige.¹⁾

Dadurch würden die oben besprochenen Versuche über die Abscheidung von Hyoscyamin aus Atropin eine neue Bedeutung erhalten. Jetzt durften sie als eine Umwandlung von Atropin in Hyoscyamin angesehen werden. Freilich kann dann nicht mehr das Atropin als die der Traubensäure entsprechende Paraverbindung, aus gleichen Mengen von + und — Hyoscyamin entstanden, angesehen werden, da es sonst inactiv sein müsste. Allein es konnte nun für dasselbe eine andre Auffassung geltend gemacht werden, die sich auch aus der oben entwickelten Vorstellung ableitet.

Nach meinen Untersuchungen über die Constitution der Tropasäure (gemeinschaftlich mit Rügheimer) und des Tropins besitzt sowohl die erstere ein asymmetrisches Kohlenstoffatom als auch das letztere. Das Tropin leitet sich ja von dem α -Aethylpiperidin ab, in welchem ich ein asymmetrisches Kohlenstoffatom erwiesen habe und dasselbe wird wohl auch von dem Tropin angenommen werden dürfen. Das Atropin stellt dann unter der Voraussetzung, dass es wirklich activ ist, diejenige Modification dar, bei welcher die durch die zwei asymmetrischen Kohlenstoffatome bewirkten Drehungen der Polarisationssebene soweit als möglich aufgehoben sind. Eine vollständige Inactivität kann hier nicht wie bei der inactiven Weinsäure eintreten, da die zwei asymmetrischen Kohlenstoffatome keine gleiche Bedeutung haben.

Bei dem Hyoscyamin dagegen addiren sich die beiden, den zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen zugehörigen Drehungen.

Was nun die oben erwähnte Umwandlung des Hyoscyamins in Atropin betrifft, so hielt ich die von mir gefundenen Thatsachen für so wichtig, dass ich sie nochmals wiederholte. Dabei habe ich zunächst gefunden, dass sie richtig sind, dass aber stets, selbst bei Anwendung grösserer Mengen Goldsalz nur sehr wenig Hyoscyamingold entsteht. So musste ich 20 g Atropingoldsalz 14 mal umkrystallisiren, um nur etwa 1 g des Hyoscyamingolds zu erhalten. Nach 5 maliger Krystallisation hatte sich der Schmelzpunkt noch nicht merklich geändert, während das schliesslich gewonnene Goldsalz sowohl den lebhaften Glanz als auch nahezu den Schmelzpunkt (154 — 158°) des Hyoscyaminsalzes zeigte. Die daraus dargestellte Base ward aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, schied sich dabei ölig ab, erstarrte aber momentan beim Einwerfen einer Spur krystallisirten Hyoscyamins zu hübschen Nadeln.

¹⁾ In der Arbeit wird auch die Thatsache, dass Atropingold beim Umkrystallisiren seinen Schmelzpunkt bis auf 158° erhöht, die ich oben schon besprochen habe, erwähnt.

Sie schmolz bei 110° , also etwas höher als ich früher angegeben habe und zeigte in 2.5 procentiger alkoholischer Lösung eine Drehung von $-0^{\circ} 26.5'$. Die daraus berechnete spezifische Drehung stimmt ziemlich genau mit den Angaben von Will, doch lege ich darauf wenig Werth, da hier offenbar die Versuchsfehler zu gross werden.

Ich habe dann den Versuch nochmals wiederholt, um grössere Mengen Hyoscyamin zu erhalten. Das jetzt zur Verwendung gekommene Atropin war aus reinstem Handelsproduct durch mehrfaches Umkrystallisiren gewonnen. Es schmolz, meinen früheren Bestimmungen entsprechend, bei 114° . Das daraus dargestellte Goldsalz ward wieder 14 mal umkrystallisirt, doch war dabei eine Aenderung absolut nicht zu bemerken und das zuletzt bleibende Salz, das noch etwa 1 g wog, war noch vollständig glanzlos und schmolz etwa bei 140° . Als ich nun dieses Atropin auf sein Drehungsvermögen untersuchte, zeigte es selbst in etwa 18 procentiger Lösung keine Activität.

Dadurch war also wieder meine ursprüngliche Ansicht bestätigt, dass das Atropin inactiv ist und dass die Gewinnung von Hyoscyamin aus demselben nicht auf einer Umwandlung der einen Base in die andere beruht, sondern nur eine Abscheidung vorher schon vorhandener Base ist.

Freich war die allgemeine Richtigkeit dieser Ansicht noch zu beweisen, denn es war immerhin möglich, dass verschiedene Atropine, active und inactive, existirten und es konnte z. B. das durch Basen aus Hyoscyamin entstehende Atropin ein schwach linksdrehendes sein, wie es Will und Bredig annehmen.

Diese glauben allerdings die Activität des Atropins, ja selbst die Grösse des Drehungswinkels mit voller Sicherheit ermittelt zu haben. Sie begehen aber dabei den Irrthum zu behaupten, dass schon in endlicher Zeit die Verwandlung des Hyoscyamins in Atropin durch Basen eine vollständige sein müsse, während doch, wie sich schon aus der Form der Gleichung und der Curve ergibt, dieser Zustand erst in unendlicher Zeit eintritt. Wenn nun auch die Hauptreaction nach etwa 2 Stunden verlaufen ist, so war doch jedenfalls kein Grund, den nach 3—4 Stunden beobachteten Drehungswinkel als dem reinen Atropin zukommend anzunehmen, da Will und Bredig wiederholt noch weitere Abnahmen desselben beobachtet haben, die fast bis auf die Hälfte des von ihnen benutzten Endwerths herabgehen.

Stillschweigend setzen sie vielleicht voraus, dass diese weiteren Abnahmen des Drehungswinkels durch die Nebenreaction, d. h. die Spaltung in Tropin und Tropasäure, veranlasst werde. Dies ist aber nicht wahrscheinlich und jedenfalls unbewiesen, so dass vorläufig die Angaben von Will und Bredig über die Grösse des Drehungsvermögens des Atropins fast ebenso unsicher erscheinen, wie die früheren

von Schmitt¹⁾, der für chemisch reines Atropin ein mehr als doppelt so starkes Drehungsvermögen annahm.

Nach meiner Ansicht also war es noch zu beweisen, ob wirklich das durch Basen entstehende schwach linksdrehende Atropin ein chemisch einheitlicher Körper war oder nicht, d. h. ob seine Activität durch Umkrystallisiren verändert wird oder ob sie constant bleibt.

Zu diesem Zweck wurde Atropin in etwa 8procentiger alkoholischer Lösung mit wenigen Tropfen verdünnter Natronlauge 2 Stunden stehen gelassen. Die Lösung zeigte dann im Decimeterrohr noch eine Linksdrehung von 30'. Die aus der Lösung gewonnenen Krystalle gaben nach einmaliger Krystallisation eine gut aussehende Base, die in 14procentiger Lösung eine Linksdrehung von 22' zeigte, als sie noch zweimal umkrystallisirt worden war, erhielt ich in 14procentiger Lösung eine Drehung von -11'. Daraus geht klar hervor, dass das Drehungsvermögen nicht constant bleibt, sondern beim Umkrystallisiren wesentlich abnimmt. Da aber selbst der in letzter Linie beobachtete Drehungswinkel zu einem Drehungsvermögen (etwa 1° 40') führt, das nicht wesentlich unter dem von Will und Bredig adoptirten liegt, so schien mir doch noch ein weiterer Versuch nöthig, um die Unhaltbarkeit der Ansicht jener Forscher über die Activität des Atropins darzuthun.

Es wurde daher jetzt eine etwa 6procentige alkoholische Atropinlösung mit wenig Natron zunächst 5 Stunden stehen gelassen, wo sich ein Drehungswinkel von -30' zeigte, nach weiteren 19 Stunden war der beobachtete Drehungswinkel nur noch -10'. Das daraus dargestellte Alkaloïd wurde zweimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt und zeigte dann in 12.7procentiger Lösung gar keine optische Activität mehr.

So komme ich denn, übereinstimmend mit meinen früheren Ansichten, zu dem Schluss, dass das Atropin eine inactive Base ist, die sich zum Hyoscyamin verhält wie Traubensäure zu Linksweinsäure, dass die von mir mehrfach vermuthete Umwandlung von Atropin in Hyoscyamin noch nicht ausgeführt ist, sondern alle diese Beobachtungen auf der Unreinheit des angewandten Atropins beruhen, dass diese Umwandlung aber möglich sein muss und ich mich mit weiteren Versuchen in dieser Richtung beschäftige.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 208, 208.