Schon damit war der Beweis erbracht, dass bei der Reduktion des Butylsenföls mit Zink und Schwefelsäure und allen zur Isolierung des gebildeten Butylamins vorgenommenen Operationen der asymmetrische Komplex nicht angegriffen worden war. Noch deutlicher tritt dies zu Tage bei den aus dem obigen synthetischen Butylsenfölg dargestellten d-Butyl- und d-Dibutylthioharnstoff, die in ihrem Schmelzpunkt, vor allem aber im spezifischen Drehungsvermögen vollständig mit den aus dem naturellen Oel gewonnenen übereinstimmen. Beide Butylthioharnstoffe schmolzen bei 136—137°, das spezifische Drehungsvermögen betrug in alkoholischer Lösung $[\alpha]_D^{20} = + 22,77$ resp. $+ 22,75$. Auch die d. d. Dibutylthioharnstoffe verschiedener Provenienz zeigten unter gleichen Bedingungen übereinstimmend $[\alpha]_D^{20} = + 41^\circ$.

d. d. Dibutylharnstoff.

Der d. d. Dibutylharnstoff wurde aus dem d. d. Dibutylthioharnstoff durch Einwirkung von gelbem Quecksilberoxyd in verdünnter alkoholischer Lösung dargestellt. Das Ende der Reaktion kann daran erkannt werden, dass die bei Gegenwart von d. d. Dibutylthioharnstoff trübe Flüssigkeit nach vollständiger Umsetzung sich leicht klärt und filtrieren lässt. Der d. d. Dibutylthioharnstoff ist in Wasser sehr schwer löslich, aus verdünntem Alkohol krystallisiert er in weichen, in Alkohol leicht löslichen Nadeln. Zur Bestimmung der Rotation wurden 0,6170 g in absolutem Alkohol zu 24,9158 ccm aufgelöst. Die Ablenkung betrug $+ 1^\circ 58'$ im 2 dm-Rohr. Da $c = 2,476$, berechnet sich daraus $[\alpha]_D^{20} = + 39,71^\circ$ und $[M]_D^{20} = + 68,3^\circ$.

Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut
der Universität Marburg.

139. Die Beziehungen des Hyoscyamins zu Atropin und des Scopolamins zu i-Scopolamin.

Von J. Gadamer.

(Eingegangen den 1. IV. 1901.)

Zwischen dem Hyoscyamin und Atropin einerseits, dem Scopolamin und i-Scopolamin andererseits, walten enge Beziehungen. Es ist eine bekannte, durch zahlreiche Arbeiten¹⁾ erhärtete Thatsache, dass

¹⁾ W. Will, Ber. 21, 1717. Chem. Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering), Pharm. Ztg. vom 6. Juni 1888 u. a. m.

ersteres unter der Einwirkung von Alkalien je nach der Stärke derselben mehr oder weniger rasch in Atropin übergeht, wie es auch nach den Untersuchungen von E. Schmidt¹⁾ durch längeres Erhitzen auf und über seinen Schmelzpunkt allmählich die gleiche Umwandlung erfährt. Nur bezüglich des optischen Verhaltens des Atropins bestanden noch einige Zweifel. Ladenburg²⁾ hatte es für inaktiv angesprochen, Will und Bredig³⁾ erteilten ihm $[\alpha]_D = -1,89$, O. Hesse⁴⁾ hingegen nur $-0,4$ zu, während nach ebendemselben das Sulfat das verhältnismäßig hohe Drehungsvermögen von $-8,8$ besitzen sollte. Ich habe bereits in einer früheren Abhandlung⁵⁾ nachgewiesen, dass freie Base wie auch die Salze keine Ablenkung der Ebene des polarisierten Lichtstrahles veranlassen, sofern sie völlig frei von Hyoscyamin sind, und dass die Ueberführung des Hyoscyamins in durchaus inaktives Atropin durch die Einwirkung von Natriumhydroxyd in alkoholischer Lösung erreicht werden könne. Meine damaligen Untersuchungen und Angaben sind, wie vorausgeschickt werden soll, insofern nicht ganz korrekt gewesen, als die bei der Inversion des Hyoscyamins zu Atropin angewendeten Mengenverhältnisse nicht angegeben werden konnten. Nach meiner jetzigen, durch erneute zahlreiche Versuche gewonnenen Erkenntnis muss ich jedoch annehmen, dass die angewandte Menge Natriumhydroxyd nicht so gross gewesen ist, als ich damals schätzte. O. Hesse hat sodann aus *Scopolia atropoides*⁶⁾ direkt völlig inaktives Atropin isoliert, zugleich aber die Möglichkeit der Inversion des Hyoscyamins zu Atropin bestritten und das von mir nach der Behandlung mit Natronlauge aus käuflichem aktiven Atropin isolierte inaktive Atropin als präexistierend hingestellt.

Ich habe bereits in einer Erwiderung an O. Hesse⁷⁾ auf das Unwahrscheinliche, ja Unhaltbare seiner Ansicht hingewiesen, sodass damit die Frage für mich erledigt war. Wenn ich mich trotzdem veranlasst gesehen habe, erneute Versuche bezüglich der Ueberführung von Hyoscyamin in Atropin anzustellen, lag der Grund hierfür in einigen Beobachtungen, die ich bei der Umwandlung des Scopolamins in i-Scopolamin⁸⁾ zu machen Gelegenheit hatte, sowie in der That-

1) E. Schmidt, Pharm. Ztg. 1887, 542.

2) Ann. 206, 282. Ber. 21, 3065.

3) Ber. 21, 2792.

4) Ann. 271, 101.

5) Arch. d. Pharm. 1896, 543 ff.

6) Z. f. angew. Chem. 1896, 347 u. Ann. 303, 75 ff.

7) Ann. 310, 352.

8) Arch. d. Pharm. 1898, 382.

sache, dass mir eine erhebliche Menge Hyoscyamin *Hy. muticus* zur Verfügung stand. Es ist genugsam bekannt, dass auch das Scopolamin bei der Behandlung mit Alkalien eine Abschwächung des Drehungsvermögens erfährt, die bis zur völligen Inaktivität gehen kann. Ich hatte jedoch damals beobachtet, dass die vollständige Inversion des Scopolamins mit Natriumhydroxyd in alkoholischer Lösung nicht gelingt, wenn die Einwirkung der letzteren bei Zimmertemperatur (etwa 20—22° C.) vor sich geht, dass dann vielmehr eine Spaltung in Scopolin und Tropasäure resp. Atropasäure eintritt, wie sie O. Hesse für die Herabminderung des Drehungsvermögens als einzige Ursache annimmt¹⁾. Will und Bredig²⁾ haben aber bei ihren Versuchen über die Einwirkung von Natronlange auf alkoholische Hyoscyaminlösung ebenfalls bei Zimmertemperatur gearbeitet. Auch meine früher beschriebene Hyoscyamininversion war bei Zimmertemperatur durchgeführt worden. Während aber erstere eine völlige Inaktivierung nicht hatten erzielen können, war es mir bei allerdings langer Einwirkung ohne Schwierigkeiten geglückt. Bei der nahen Verwandtschaft des Scopolamins und Hyoscyamins erschien mir nun mein damaliger Erfolg etwas auffällig. Warum war nicht neben und nach der Inversion bei der langen Reaktionsdauer eine völlige Spaltung in Tropin und Tropasäure eingetreten, wie sie in Scopolin und Tropasäure beim Scopolamin schon innerhalb weniger Stunden beendet war? Es drängten sich daher noch die Fragen auf: Wurden die Ergebnisse Will und Bredig's dadurch bedingt, dass das zugesetzte Natriumhydroxyd zur Verseifung des Hyoscyamins resp. Atropins verbraucht wurde? War die von mir erzielte Inaktivierung ein Zufall oder in der Versuchsanordnung begründet? Und worin lagen die begünstigenden Verhältnisse? Im Verlauf der Arbeit traten dann noch einige andere Thatsachen hervor, die zuerst überraschend, durch die Konstitution der Verbindungen eine bündige Erklärung fanden und für die Praxis wichtige Schlussfolgerungen gestatteten.

Die Konstitution des Hyoscyamins und Atropins kann als durchaus aufgeklärt angesehen werden. Die esterartige Natur ist schon frühzeitig in den 60er Jahren durch Kraut³⁾ und Lossen⁴⁾ erkannt worden. Die Spaltung in Tropasäure resp. Atropasäure und Tropin liess darüber keinen Zweifel zu. Auch die Tropasäure ist bald durch

¹⁾ Hingegen findet die Inversion sehr glatt und vor allem auch rasch statt, wenn der Versuch bei niedrigerer Temperatur geleitet wird (Eisschrank).

²⁾ Ber. 21, 2777 ff. [1888].

³⁾ Ann. 128, 280; 133, 87; 148, 236.

⁴⁾ Ann. 131, 43; 138, 230.

Kraut als Phenylhydracrylsäure $C_6H_5CH<\begin{smallmatrix} CH_2OH \\ COOH \end{smallmatrix}$ identifiziert worden, während das Tropin erst in der jüngsten Zeit, nunmehr wohl endgiltig, durch die ausgezeichneten Arbeiten von R. Willstätter¹⁾ charakterisiert worden ist. Dieselben sind auch für die Frage der Hyoscyamininversion von der weitgehendsten Bedeutung.

Nach Ladenburg²⁾ sollte dem Tropin die Formel (I), welche ein asymmetrisches C-Atom enthält, zukommen, nach Merling³⁾ (Formel II) würden sogar 3 asymmetrische Kohlenstoffatome zu erwarten

sein und dementsprechend im Hyoscyamin resp. Atropin deren 2 (nach Ladenburg) 4 (nach Merling), wobei je eines auf Rechnung der Tropasäure zu stellen wäre. Die Unzulänglichkeit der Ladenburg'schen Formel ist wegen Bildung der zweibasischen Tropinsäure bei der Oxydation mit Chromsäure schon von Merling betont worden, während des letzteren Formel bis zu den Arbeiten von Willstätter ziemlich allgemein anerkannt wurde. In beiden Fällen musste jedoch die Inaktivierung des Hyoscyamins auffällig erscheinen; denn wenn man auch bereitwillig annehmen konnte, dass eins der asymmetrischen Systeme durch die Einwirkung von Natriumhydroxyd eine Racemisierung erfahren konnte, war doch bei der grossen Verschiedenheit der einzelnen Systeme bei allen eine Inaktivierung nicht zu erwarten, namentlich nicht bei den in ringförmiger Bindung befindlichen Kohlenstoffatomen. Alle Versuche aber aus dem Hyoscyamin das aktive Tropin und die aktive Tropasäure zu isolieren sind im wesentlichen fehlgeschlagen. Nur E. Merck hat gezeigt, dass beim Kochen des Hyoscyamins mit Wasser eine allerdings sehr schwach drehende Tropasäure durch Spaltung (= Verseifung) gewonnen wird ($[\alpha]_D = -7,5; -15^\circ$)⁴⁾,

¹⁾ Ber. 31, 1534.

²⁾ Ann. 217, 149.

³⁾ Ber. 24, 3108 ff.

⁴⁾ Arch. d. Pharm. 1893, 116.

während das hierbei erhaltene Tropin inaktiv ist. Für die Aktivität des Tropins sprachen ausser der Formel nur die von Ladenburg dargestellten d- und l-Atropine, welche sich beim Eindampfen salzsaurer Lösungen von inaktivem Tropin und d- und l-Tropasäure bildeten und deren Drehungsvermögen nur etwa halb so stark war ($[\alpha]_D = \mp 10^\circ$)¹⁾ als die des naturellen linksdrehenden Hyoscyamins ($[\alpha]_D = \text{ca. } -21^\circ$) so dass man demnach zur Annahme berechtigt schien, dass im Hyoscyamin ein aktives Tropin enthalten sei.

Die von R. Willstätter ermittelte Formel enthält nun zwar ebenfalls zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, jedoch sind dieselben

einander gleichartig, so dass es also trotz der asymmetrischen Kohlenstoffatome durch innere Kompensation inaktiv sein kann. Ja Willstätter²⁾ weist sogar darauf hin, dass die Inaktivität sehr natürlich sei, weil bei Gleichdrehung ein ganz verzerrtes Formelmodell entstehen würde. Dieser Wahrscheinlichkeitsbeweis wird scheinbar etwas erschüttert, wenn man bedenkt, dass aus dem Egonin eine d-Tropinsäure gewonnen wird, deren optische Aktivität nur auf die an NCH_3 gebundenen asymmetrischen Kohlenstoffatome zurückgeführt werden kann.

Bei oberflächlicher Betrachtung könnte man zu der Annahme verleitet werden, dass dieser Unterschied von der Tropin-Tropinsäure durch das gleichartige Drehungsvermögen der beiden asymmetrischen Systeme bedingt sei. Aus folgenden Erwägungen geht jedoch hervor, dass dies nicht der Fall zu sein braucht, ja wohl auch nicht der Fall ist.

Die Bildung der Tropinsäure aus Tropin lässt sich durch folgende Formeln veranschaulichen:

¹⁾ Ber. 22, 2591.

²⁾ Ber. 33, 416 (1900).

Die Aufspaltung des Piperidinringes erfolgt zwischen der sekundären Alkoholgruppe und je einer der beiden benachbarten Methylengruppen. Da dieselben einander vollständig gleichwertig sind, werden die Säuren 1 und 2 in gleichen Mengen entstehen müssen, von der die eine so weit nach rechts, wie die andere nach links drehen muss. Das Reaktionsprodukt muss also inaktiv sein, sei es durch Racemie oder durch Mischung.

Beim Ecgonin liegen die Verhältnisse anders. Dasselbe zeigt optische Aktivität, welche durch vier asymmetrische Systeme bedingt

ist, von denen uns hier wiederum nur die beiden an NCH_3 gebundenen interessieren, da die andern, zunächst wenigstens, für die Erkenntnis gleichgültig sind; denn selbst wenn die Systeme 3 und 4 inaktiv wären, müsste das Ecgonin doch optisch aktiv sein, sofern nicht ein durch Racemie entstandenes Doppelmolekül vorläge. Und zwar würde optische Aktivität selbst dann bestehen müssen, wenn die Systeme 1 und 2 auch im entgegengesetzten Sinn auf den polarisierten Lichtstrahl einwirkten, da sie nicht mehr wie beim Tropin gleichwertig sind. Bei der Oxydation des Ecgonin mit Chronsäure entsteht nun je nach den Versuchsbedingungen d-Tropinsäure¹⁾ oder inaktives Tropinon²⁾. Nach den Formeln könnte man vermuten, dass d-Tropinsäure aus dem intermediär gebildeten Tropinon entstünde. Das ist jedoch, wie Willstätter mit Müller und später mit A. Bode fand, nicht der Fall. In der That müsste man dann auch aus dem Ecgonin das Entstehen einer inaktiven Tropinsäure erwarten nach dem Schema:

Denn auch beim Tropinon muss die Oxydation zu Tropinsäure in zweifachem Sinne zu gleichen Teilen verlaufen.

¹⁾ Liebermann, Berl. Ber. 24, 606 (1891).

²⁾ Willstätter, Berl. Ber. 31, 2658 (1898); 33, 415 (1900).

Die Bildung der Tropinsäure erfolgt aber direkt und zwar durch Aufspaltung nur in einem Sinne, wahrscheinlich wie folgt:

Man wird die Aufspaltung in diesem Sinne annehmen dürfen, weil die im Ecgonin vorhandene Carboxylgruppe leicht abgespalten werden kann. Auch die Bildung der Ecgoninsäure¹⁾ in der r- und l-Form spricht durchaus für diese Annahme. Aus diesen Gründen dürfte die inaktive Tropin-Tropinsäure die racemische Form (oder Gemisch) der rechtsdrehenden Ecgonin-Tropinsäure sein und müsste sich eine Spaltung der ersteren in ihre beiden Antipoden realisieren lassen, von denen die d-Verbindung mit der Ecgonin-Tropinsäure identisch sein müsste.

Immerhin kann die Möglichkeit nicht für ganz ausgeschlossen gelten, dass im Ecgonin die beiden an NCH₃ gebundenen asymmetrischen C-Atome doch im gleichen Sinne wirken, obwohl das daraus gewonnene Tropinon inaktiv ist. Denn das von Willstätter und Bode untersuchte Ecgonin-Tropinon ist durch Destillation im Vakuum gereinigt worden. Dass dabei eine Recemisierung leicht eintreten kann, wird durch viele Analoga bestätigt (Terpene). Ich bin deshalb schon seit einiger Zeit damit beschäftigt, die Tropin-Tropinsäure zu spalten und sind zu dem Zwecke die Strychnin-, Brucin- und Cinchoninsalze dargestellt worden. Die geringe Krystallisationsfähigkeit dieser Salze hat bisher die Entscheidung der Frage verhindert²⁾. Ich hoffe durch diese Arbeiten nicht mit Herrn R. Willstätter zu kollidieren, da sich dessen diesbezügliche Versuche nur auf das Tropan, Tropinon und die Tropine erstrecken sollen³⁾. Auch bezüglich des Tropins bestehen ähnliche Bedenken in der Aktivitätsfrage. Die bisher untersuchten Tropine sind durch stark wirkende Agentien aus dem Hyoscyamin oder Atropin abgespalten und sodann wohl stets durch Destillation gereinigt worden. Schon bei der Abspaltung mittelst starker Basen und noch mehr bei der Destillation kann Inaktivierung

¹⁾ Vgl. Willstätter und Bode, Berl. Ber. 34, 521 (1901).

²⁾ Anmerkung. Inzwischen ist mir die Spaltung der r-Tropinsäure mit Hilfe des Cinchoninsalzes unter Anwendung von Alkohol-Aceton als Lösungsmittel gelungen $[\alpha]_D$ der l-Tropinsäure = -15° . Nach Beendigung der Versuche soll an dieser Stelle darüber berichtet werden.

³⁾ Berl. Ber. 33, 416 [1900].

eingetreten sein. Ein vollständig sicherer Beweis für die Inaktivität des Tropins kann daher nur an solchem Material erbracht werden, welches gewissermassen ohne Reagentien — freiwillig — aus Hyoscyamin abgespalten worden ist. Ein derartiges einwandfreies Material erhielt ich beim Behandeln von Hyoscyamin mit Wasser bei gewöhnlicher Temperatur. Wie schon E. Merck (l. c.) beim Kochen von Hyoscyamin eine Hydrolyse desselben beobachtete und dabei eine allerdings schwach drehende Tropasäure und inaktives Tropin gewann, ebenso zersetzt das Hyoscyamin schon bei gewöhnlicher Temperatur, nur zeigt die entstehende Tropasäure das annähernd normale Drehungsvermögen $[\alpha]_D = -69,49^\circ$. Ladenburg und Hundt¹⁾ fand für d-Tropasäure $[\alpha]_D = +71,4^\circ$, für l-Tropasäure (nicht ganz rein) $= -65,2^\circ$. Hingegen wies das dabei gewonnene Tropin, welches irgend eine Umwandlung nicht erfahren haben konnte, völlige Inaktivität auf, so dass also das Tropin auch im Hyoscyamin als inaktiv angesehen werden muss. Damit aber bekommt das Verhältnis des Hyoscyamins zum Atropin ein ganz verändertes Aeussere. Bei der Inversion des ersteren zu letzterem kommt einzig und allein die Tropasäure in Frage. In befremdendem Widerspruch damit stehen die von Ladenburg dargestellten d- und l-Atropine. Nach meinen Versuchen hätte das l-Atropin mit dem naturellen Hyoscyamin identisch sein müssen, während das d-Atropin die optische Antipode des naturellen Hyoscyamins wäre. Da in die Richtigkeit der Ladenburg'schen Mitteilungen ein Zweifel nicht gesetzt werden kann, bleibt für die beobachteten Erscheinungen nur die Erklärung übrig, dass bei der Atropin-Partialsynthese von Ladenburg die Tropasäuren oder die entstandenen d- und l-Hyoscyamine eine teilweise Inversion erfahren haben, oder dass zum Teil die Apoverbindungen entstanden sind, die natürlich inaktiv sein müssen. Jedenfalls erscheint nach dem jetzigen Stande der Kenntnisse so viel sicher, dass die aktiven Atropine Ladenburgs keine einheitlichen Substanzen sein können. Eine Wiederholung seiner Versuche in etwas grösserem Mafsstabe erscheint daher geboten. Durch wiederholtes Umkrystallisieren der Goldsalze wird sich wahrscheinlich die aktive Base von der racemisierten trennen lassen. Zur Zeit bin ich jedoch nur mit Spaltungsversuchen am Atropin und i-Scopolamin beschäftigt. Ob dieselben werden zum Ziele führen, muss immerhin fraglich erscheinen, da die Salze dieser Basen mit organischen Säuren (bis jetzt sind die china- und d-mandelsauren Salze in Arbeit) äusserst leicht löslich sind und geringe Krystallisationsfähigkeit zu besitzen scheinen.

¹⁾ Berl. Ber. 22, 2591 [1889].

Die Racemisierung des Hyoscyamins und Scopolamins (man darf wohl von einer Racemisierung sprechen, da durch die Untersuchungen von J. Schlossberg¹⁾ die Racemnatur der inaktiven Tropasäure nachgewiesen worden ist) gelingt unter dem Einfluss von Basen. Dabei wirken starke und schwache Basen in demselben Sinne, nur die zur Racemisierung notwendige Zeit ist abhängig von der Stärke derselben. Will und Bredig²⁾ haben bereits am Hyoscyamin diese Thatsache benutzt, um die relative Stärke der Basen zu bestimmen; ihre gewonnenen Werte sind jedoch nicht von der gewünschten Beweiskraft, da sie auf die „Nebenreaktion“ zu wenig Wert gelegt haben. Die Basen wirken nämlich — und das gilt hauptsächlich von den stärkeren — nicht nur racemisierend auf Hyoscyamin und ebenso auf Scopolamin, sondern auch spaltend, indem Hyoscyamin in Tropasäure und Tropin, Scopolamin und Tropasäure und Scopolin zerfällt:

Das Lösungsmittel ist dabei von ausschlaggebender Bedeutung. In wässriger Lösung findet im wesentlichen Spaltung, in alkoholischer im wesentlichen Inaktivierung statt. In Gemischen von Wasser und Alkohol spielen sich beide Reaktionen ab und zwar je nach dem Mischungsverhältnis in verschiedenem Grade. Am besten treten diese Gesetzmässigkeiten bei den schwachen Basen hervor, während bei den starken, wie z. B. bei dem Natriumhydroxyd, stets beide Reaktionen nebeneinander verlaufen und nur je nach der Natur des Lösungsmittels bald die eine bald die andere Reaktion vorwaltet.

Gemäss diesen Gesetzmässigkeiten beobachtet man, dass das Hyoscyamin für sich in wässriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur in l-Tropasäure $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -69,49$ und i-Tropin gespalten wird. Etwas schneller verläuft die Reaktion bei Gegenwart von Tropin, da das Tropin eine stärkere Base als das Hyoscyamin ist. Wegen der geringen Löslichkeit des Hyoscyamins in Wasser ist diese Reaktion in stark verdünntem Alkohol (ca. 20 %) angestellt worden. Sofort aber tritt dann auch die racemisierende Kraft der Base in Wirksamkeit. Die Spaltung verläuft zwar schneller, die gewonnene Tropasäure dreht aber erheblich schwächer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ beträgt nur $-54,68^\circ$.

In alkoholischer Lösung erfährt das Hyoscyamin allmählich eine Verminderung des Drehungsvermögens. Im Laufe eines Jahres sinkt $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ von $-20,83$ auf $-11,9$, also um 42,85 %. Die Base

¹⁾ Zur Kenntnis einiger Racemkörper. Berl. Ber. 33, 1086 [1900].

²⁾ Berl. Ber. 21, 2777 [1888].

invertiert sich also selbst. Eine gleich starke Lösung nach Zusatz von etwa einem Äquivalent Tropin geht in der gleichen Zeit von — 20,83 auf — 1,19 zurück, also um 94,3%. Eine Spaltung in Tropasäure und Tropin tritt hingegen in merklicher Weise in beiden Fällen nicht ein.

Natriumhydroxyd, als wässrige Normallösung nach den von Will & Bredig angegebenen Mengenverhältnissen zu verdünnt alkoholischer Hyoscyaminlösung zugesetzt, invertiert und spaltet, während eine absolut alkoholische Lösung des Natriumhydroxyds eine absolut alkoholische Hyoscyaminlösung unter sonst gleichen Bedingungen im wesentlichen nur invertiert.

In ganz ähnlicher Weise verhält sich auch das Scopolinester der l-Tropasäure, das Scopolamin. Die auftretenden Unterschiede sind nur quantitativ, nicht qualitativ und bedingt durch die weit schwächer basischen Eigenschaften sowohl des Scopolins als besonders des Scopolamins.

Die wässrige Lösung des Scopolamins verseift sich ebenfalls, jedoch viel langsamer, hingegen bewirkt Tropinzusatz rasch Verseifung. In absolut alkoholischer Lösung bleibt Scopolamin im Drehungsvermögen konstant und auch unverseift (Beobachtungsdauer 9 Monate). Scopolin ist ebenfalls ohne Einfluss. Scopolamin invertiert sich also nicht selbst. Tropinzusatz bewirkt hingegen Racemisierung und zwar unter gleichen Versuchsbedingungen mit etwas geringerer Geschwindigkeit wie beim Hyoscyamin, da keine Autoracemisierung eintritt. Kaliumkarbonat verursacht in verdünnt alkoholischer Lösung Inversion und Verseifung. Natriumhydroxyd verhält sich gegen Scopolamin ebenso wie gegen Hyoscyamin. Die genaueren Verhältnisse sollen im experimentellen Teil erläutert werden. Nur ein Punkt bedarf noch kurzer Erwähnung: Der Einfluss der Temperatur auf beide Reaktionen. Derselbe darf dahin definiert werden, dass mit steigender Temperatur beide Reaktionen Beschleunigung erfahren, jedoch nicht in demselben Grade. Bei niedriger Temperatur, 0° oder weniger, verläuft die Racemisierung sehr träge, die Hydrolyse ist zwar ebenfalls verlangsamt, aber nicht in dem gleichen Maße. Bei Zimmertemperatur hingegen verläuft die Racemisierung sehr rasch, aber auch die Hydrolyse ist beschleunigt. Da dadurch das vorhandene Natriumhydroxyd schnell verbraucht wird, wird die Geschwindigkeit der Racemisierung ebenfalls bald herabgesetzt. Infolgedessen hat sich als geeignetste Umwandlungstemperatur etwa 5° C. ergeben.

Nach Ermittlung dieser Gesetzmäßigkeiten erklären sich einige bereits früher beobachtete Thatsachen, die eine bündige Erklärung noch nicht gefunden haben, in der einfachsten Weise.

1. Autoracemisierung. E. Schmidt und W. Schütte¹⁾ haben nachgewiesen, dass in jungen Belladonnawurzeln a priori nur Hyoscyamin, in älteren hingegen neben Hyoscyamin auch Atropin enthalten ist. Ebenso ist in den Samen von *Hyoscyamus niger* nur das normal drehende Scopolamin enthalten, während das von Luboldt²⁾ aus der Wurzel von *Scopolia atropoides* isolierte Scopolamin ein Gemisch von normal drehendem und inaktivem Scopolamin ist.

Meines Erachtens sind die von den Solanaceen gebildeten Basen $C_{17}H_{23}NO_8$ und $C_{17}H_{21}NO_4$ a priori stets optisch aktiv und bestehen demgemäss aus Hyoscyamin und normalem Scopolamin. Das Auftreten der inaktiven Basen Atropin und i-Scopolamin ist auf eine im Laufe der Zeit eintretende Autoracemisierung zurückzuführen. Da selbige bisher aber nur bei den freien Basen, nicht bei den neutralen Salzen beobachtet werden konnte, dürften die Basen, wenigstens zeit- und teilweise, frei in den Wurzeln enthalten sein. Ob dabei die Basen in festem oder gelöstem Zustande vorliegen, muss unentschieden bleiben. Nur wäre, falls eine einfache, wässrige Lösung in Frage käme, Autohydrolyse und nicht Autoracemisierung zu erwarten. Die Samen, welche nur eine Vegetationsperiode erleben, und ebenso junge Wurzeln, die nur ein oder zwei Vegetationsperioden durchgemacht haben, enthalten demgemäss aber nur die aktiven Basen oder doch nur Spuren der racemisierten. Die Racemisierung des Scopolamins dürfte auf die Wirkung des gleichzeitig anwesenden Hyoscyamins resp. Atropins oder anderer Basen zurückzuführen sein. Damit übereinstimmend ist das von O. Hesse³⁾ in den Blüten von *Datura alba* gefundene Scopolamin aktiv und das aus (offenbar alten) Wurzeln von *Scopolia atropoides* isolierte Atropin inaktiv.

2. Autohydrolyse. Das Atropin ist in kaltem Wasser wenig löslich (1:600), beim Kochen löst sich etwas mehr, ohne dass sich beim Erkalten etwas ausschiede. Aehnlich ist es beim Hyoscyamin. Es handelt sich dabei nicht um übersättigte Lösungen; vielmehr enthalten die heiss bereiteten Lösungen ausser kleinen Mengen von Atropin oder Hyoscyamin im wesentlichen r- oder l-tropasaurer Tropin. Aehnlich liegen die Verhältnisse beim Umkrystallisieren der freien Basen aus verdünntem Alkohol. Was dabei nicht direkt beim Erkalten der Lösung auskrystallisiert, geht für die Reingewinnung verloren. Wenigstens habe ich beim freiwilligen Verdunsten der Mutterlaugen niemals eine weitere Krystallisation erhalten können und zwar, weil

¹⁾ Arch. d. Pharm. 1891, 492 ff.

²⁾ Arch. d. Pharm. 1898, 14.

³⁾ Ann. 303, 149—165 und Ann. 303, 75—94.

eben diese Mutterlaugen nach einiger Zeit kaum noch freie Basen enthalten, sondern fast nur tropasaures Tropin. Dadurch erklärt sich auch die bisherige, verhältnismäßig schlechte Ausbeute an reinem Atropin bei der Inaktivierung des Hyoscyamins durch Natronlauge in alkoholischer Lösung. Beim Krystallisieren ging die Hauptmenge verloren.

Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse ergibt sich für die Gewinnung von reinem Atropin aus Hyoscyamin oder Gemischen der beiden Basen die folgende Vorschrift (ähnlich natürlich für die Darstellung von r-Scopolamin aus l-Scopolamin).

Die Basen werden in absolutem Alkohol gelöst und bei etwa $+5^{\circ}$ mit einer absolutalkoholischen Lösung von Natriumhydroxyd versetzt, so dass auf 1 g Base etwa 0,08 g reines Natriumhydroxyd und 15 ccm absoluter Alkohol kommen. Sobald die Lösung völlig inaktiv geworden ist, was nach 24 Stunden sicher der Fall sein wird, wird durch Einleiten von Kohlensäure das Natriumhydroxyd als Karbonat ausgefällt, die Alkaloidlösung abgesogen und sofort im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeeengt und die Base durch Zusatz von Wasser ausgeschieden. Hierbei, wie auch beim Umkrystallisieren, ist es von Wichtigkeit, dass das Atropin nur möglichst kurze Zeit in der verdünnt alkoholischen Lösung verbleibt. Aus den Mutterlaugen, die bei geschickter Leitung der Operation nur noch wenig Atropin enthalten, kann man versuchen durch rasches Eindampfen im Vakuum eine weitere Abscheidung zu erzielen. Die Verluste betragen aber immer noch 5–10 %.

Experimenteller Teil.

1. Hyoscyamin und Atropin.

Als Ausgangsmaterial für die nachstehenden Untersuchungen diente ein Hyoscyamin aus *Hyoscyamus muticus*, über das ich schon früher kurz berichtet habe¹⁾. *Hyoscyamus muticus* enthält fast nur Hyoscyamin. Bei der Untersuchung des Roh-Alkaloids aus den Blättern konnte ausserdem eine sehr geringe Menge eines etwas über 200° schmelzenden Goldsalzes isoliert werden, das in seinen äusseren Eigenschaften dem Scopolamingoldchlorid sehr ähnelte, so dass also dieses Alkaloid das Hyoscyamin zu begleiten scheint. Zur genauen Charakterisierung reichte aber die gewonnene Menge nicht aus. Aus den Roh-Alkaloiden der anderen Pflanzenteile konnte überhaupt nur Hyoscyamin und Atropin isoliert werden, so dass, wenn überhaupt Scopolamin das Hyoscyamin begleitet, es sich nur um sehr kleine Mengen handeln kann. Atropin wurde in den frisch bereiteten Roh-

¹⁾ Archiv der Pharm. 1898, 704.

alkaloiden nicht gefunden; erst als die Rohalkaloide, welche eine feste, krystallinische Masse bildeten, anderer Arbeiten wegen etwa ein Jahr lang in offenen Krystallisierschalen liegen geblieben waren, bestanden sie nunmehr zu einem reichlichen Prozentsatz aus Atropin. Ein aus verdünntem Alkohol umkrystallisiertes Hyoscyamin hatte den Schmelzpunkt $113,5-114^{\circ}\text{C}$ und $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7,02^{\circ}$, während ein nicht umkrystallisiertes Hyoscyamin uns Axen $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12,46^{\circ}$ aufwies. Bei ersterem waren also ca. 70 %, bei letzterem ca. 40 % Hyoscyamin in Atropin übergegangen. Diese Gemische aus Hyoscyamin und Atropin wurden zu den Vorarbeiten verwendet, während für die wichtigsten Versuche ein reines von E. Merck bezogenes Hyoscyamin vom Drehungsvermögen $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,89^{\circ}$ zur Anwendung kam. ($p = 5,2054$; $d = 0,80692$; $l = 2$; $\alpha = 105$).

Das Drehungsvermögen kann als normal angesehen werden, spricht also für die Reinheit des Präparates. Auch der Schmelzpunkt $108-109^{\circ}$ stimmte mit dem für reines Hyoscyamin beobachteten überein.

Das Drehungsvermögen des Hyoscyamins ist von Will¹⁾, Hammerschmidt, Will & Bredig²⁾ und O. Hesse³⁾ ermittelt worden. Nach ersterer Angabe beträgt in absolutem Alkohol für

$$c = 17,2 \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21,60$$

$$c = 12,4 \quad \text{„} = -21,76$$

$$c = 6,2 \quad \text{„} = -21,25$$

$$c = 3,1 \quad \text{„} = -20,26.$$

In auffallendem Gegensatz dazu steht der Umstand, dass in 50 %igem Alkohol bei $c = 12,4$ $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ nur $-20,27^{\circ}$ betragen soll, also $1,49^{\circ}$ weniger, als bei gleicher Konzentration in absolutem Alkohol beobachtet wurde. Beim Scopolamin ist aber, wie weiter unten gezeigt werden wird, das Drehungsvermögen in wässriger Lösung viel stärker als in alkoholischer, so dass man für das Hyoscyamin die gleiche Eigenschaft erwarten kann. In der That scheint auch die Angabe Will's eine irrige zu sein. Denn dasselbe Hyoscyamin, welches in absolutem Alkohol $-20,89^{\circ}$ drehte, lenkte in Alkohol von ca. 52 % $-21,86^{\circ}$ den polarisierten Lichtstrahl nach links ab, während in ca. 20 %igem Alkohol $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ sogar auf $-23,0^{\circ}$ stieg. Eine Bestimmung in reinem Wasser konnte wegen der Schwerlöslichkeit des Hyoscyamins in diesem Lösungsmittel und wegen der eintretenden Hydrolyse nicht ausgeführt werden. Durch Berechnung und auf Grund eines Analogie-

1) Ber. 21, 1717.

2) Ber. 21, 2784.

3) Ann. 271, 103.

schlusses mit Scopolamin kann man jedoch zu einem Wert geführt werden, der über -27° liegt.

Versuche:

1. 0,9047 g wurden in absolutem Alkohol zu 19,0900 g = 24,9446 ccm bei 15° aufgelöst.

$\alpha = 1^{\circ} 40'$; $d = 2,2$; $c = 3,6268$. Daraus $[\alpha]_D^{20} = -20,89^{\circ}$.

2. 9,9394 g der absolut alkoholischen Lösung von 1 wurden mit Wasser zu 23,2866 g verdünnt (= 24,9446 ccm = 0,4710 g Hyoscyamin bei 15°).

$\alpha = 54,5'$; $d = 2,2$; $c = 1,8883$. Alkoholgehalt Vol.-pCt. = 52,15 %.

Daraus $[\alpha]_D^{20} = -21,86^{\circ}$.

3. 1,005 g wurden in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit Wasser zu 50 ccm aufgefüllt.

$\alpha = 55,5'$; $l = 2$; $c = 2,01$. Daraus $[\alpha]_D^{20} = -23,0^{\circ}$.

4. Hyoscyamin wurde in Wasser unter gelindem Erwärmen gelöst. 5 ccm dieser Lösung sättigten 2 ccm $n/_{100}$ -Schwefelsäure; daraus berechnet sich ein Gehalt von 0,11560 freier Base in 100 ccm, als Hyoscyamin gedacht. 5 ccm derselben Lösung liessen beim Verdunsten 0,0187 g zurück, woraus sich ein Gehalt von 0,374 g in 100 ccm berechnen liessen. Das in 100 ccm Gelöste bestand also aus Hyoscyamin und l-tropasäurem Tropin und zwar nach Mafs- und Gewichtsanalyse aus 0,1156 g Hyoscymin und 0,1187 g l-Tropasäure (aus der Differenz berechnet).

Obige Lösung drehte $-0,25^{\circ}$ bei 2,2 l. Nimmt man für $[\alpha]_D^{20}$ der Tropasäure aus Hyoscyamin, wie später gezeigt wird, die Zahl $-69,49^{\circ}$ an und vernachlässigt man dabei den Einfluss der salzartigen Bindung an Tropin auf das Drehungsvermögen, so kommen von der beobachteten Drehung $\alpha_D = -0,25^{\circ}$ 0,18146 $^{\circ}$ auf Tropasäure und demnach 0,06854 aus Hyoscyamin.

Daraus würde sich $[\alpha]_D^{20} = -26,95^{\circ}$ berechnen. Selbstverständlich ist dieser Wert kein genauer, da abgesehen von anderen Fehlerquellen die mafsanalytische Bestimmung der Basen bei Gegenwart von tropasäuren Salzen wegen des unscharfen Umschlages ihre Schwierigkeiten hat. Im Vergleich aber mit den für Scopolamin ermittelten Werten: $[\alpha]_D^{20} = -18^{\circ}$ in absolutem Alkohol und $[\alpha]_D^{20} = -27,4^{\circ}$ bis $-28,09^{\circ}$ in Wasser, kann der berechnete Wert nur zu niedrig, nicht aber zu hoch sein, da sich danach $[\alpha]_D^{20} = -32,6^{\circ}$ berechnen würde.

Ueberführung des Hyoscyamins in Atropin.

Die Ueberführbarkeit des Hyoscyamins in Atropin ist, wie in der Einleitung gezeigt wurde, eine schon lange bekannte Tatsache. Ebenso war aber auch bekannt, dass das Hyoscyamin und das inzwischen daraus gebildete Atropin zum Teil durch die angewandten

Alkalien hydrolysiert wird. Ueber die Grösse dieser Hydrolyse und ihr Verhältnis zur Inversion war jedoch noch nichts sicheres ermittelt. Der Feststellung derselben stellte sich die Schwierigkeit entgegen, dass eine exakte Trennungsmethode des Hyoscyamins und Atropins von dem gleichzeitig gebildeten tropasauren Natrium, welche eine weitere Veränderung des Materials ausschloss, nicht zu Gebote stand. Durch die inzwischen am pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg auf Veranlassung von Herrn Geheimrat E. Schmidt ausgearbeiteten maßanalytischen Bestimmungsmethoden der Alkaloide, bei denen n_{100} -Lösungen (Jodeosin als Indikator) zur Verwendung kommen können, ist diese Lücke in befriedigender Weise ausgefüllt worden. Betrachtet man die auf Hydrolyse beruhende, sogenannte Nebenreaktion:

so findet man, dass aus zwei Molekülen einsäuriger Basen ein Molekül des einsäurigen Tropins und ein Molekül des neutralen tropasauren Natriums (ev. atropasauren Natriums) entsteht. Die Menge des hydrolysierten Hyoscyamins und Atropins wird also aus der Abnahme der ursprünglichen Alkaleszenz berechnet werden können, indem man dieselbe direkt auf Hyoscyamin und Atropin bezieht. Da man nun gleichzeitig den Verlauf der Recemisierung polarimetrisch verfolgen kann, erhält man zwei Gleichungen, mit Hilfe deren man die beiden Unbekannten, Hyoscyamin und Atropin, berechnen kann, so dass also der Stand der Reaktion jeder Zeit nach allen Richtungen hin überblickt werden kann. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Hydrolyse die chemisch einander vollständig gleichwertigen Basen Hyoscyamin und Atropin proportional treffen wird, dass also anfangs beim Ueberwiegen des Hyoscyamins, dieses, gegen Ende, beim Ueberwiegen des Atropins, jenes am meisten verseift werden wird. Nehme man nun an, dass sich bei der Hydrolyse des Hyoscyamins direkt Tropin und r-tropasaures Natrium bildeten, so würde man darin eine Fehlerquelle erblicken müssen, da alsdann die Abnahme des Drehungswinkels nicht nur auf Recemisierung sondern gleichzeitig auch auf die Hydrolyse zurückgeführt werden müsste. Man wird aber im Gegenteil annehmen müssen, dass sich bei der Hydrolyse l-tropasaures Natrium aus dem Hyoscyamin bildet, da die l-Tropasäure, wie im Schlusskapitel gezeigt wird, durch Natronhydrat auch in alkoholischer Lösung nicht racemisiert wird. Aus diesem Grunde wird allerdings das Bestehen einer Fehlerquelle zugegeben werden müssen, jedoch in dem Sinne, dass die beobachtete Polarisation etwas höher ist, als dem noch vorhandenen Hyoscyamin entspricht. Da aber bei der Mehrzahl der Versuche

anfänglich die Hydrolyse im Verhältnis zur Racemisierung verschwindend klein ist, wird der Fehler nicht über die zulässigen Grenzen hinausgehen; nur bei solchen Versuchen (z. B. 17), bei denen gleich anfangs eine erhebliche Hydrolyse eintritt, wird er derartig schwer ins Gewicht fallen, dass die berechneten Werte nur als annähernde betrachtet werden können. Etwas kompensiert wird der Fehler noch dadurch, dass stets — selbst bei der Autohydrolyse — kleine Mengen von Atropasäure gebildet werden.

a) Einwirkung von Natronhydrat auf Hyoscyamin.

Um die verschiedenen Einflüsse, welche bei der Racemisierung¹⁾ des Hyoscyamins durch Natronhydrat mitsprechen, qualitativ konstatieren zu können, wurden die Versuchsbedingungen bezüglich Temperatur und Natur des Lösungsmittels mehrfach geändert, während die Konzentration in Bezug auf Hyoscyamin und Natronhydrat im wesentlichen immer dieselbe blieb und zwar die von Will und Bredig bei ihren Studien über Umwandlung von Hyoscyamin in Atropin durch Basen angewendete, nämlich auf je 15 ccm Hyoscyaminlösung von der Konzentration 6,6667, also auf 1 g Base ein Kubikzentimeter einer normalen Natronlauge. Der Umstand, dass für die orientierenden Versuche kein reines Hyoscyamin angewendet wurde, sondern ein Gemisch mit Atropin, beeinträchtigt den Wert der dabei gemachten Beobachtungen in keiner Weise. Denn wenn auch, wie im theoretischen Teil gezeigt wurde, über den ursächlichen Zusammenhang der Inversion mit dem Inversionsmittel nichts Sicheres gesagt werden kann, muss man doch wiederum wegen der chemischen Gleichwertigkeit des Hyoscyamins und Atropins annehmen, dass die invertierende Base ihre Kraft in gleicher Weise an dem Atropin wie an dem Hyoscyamin erprobt. Wendet man daher beispielsweise ein Gemisch von Hyoscyamin und Atropin an, welches nach dem spezifischen Drehungsvermögen aus gleichen Teilen der beiden Basen besteht, so können die gefundenen Werte erst dann mit den an reinem Hyoscyamin beobachteten verglichen werden, nachdem letzteres durch die Einwirkung des Natronhydrats ebenfalls zur Hälfte invertiert worden ist.

Versuch 5.

Inversion bei niedriger Temperatur; anfangs $+2,5^{\circ}$, nach einer Stunde -4° , welche Temperatur bis zum Schluss beibehalten werden konnte.

¹⁾ Anmerkung. Von genauen quantitativen Versuchen musste wegen der Schwierigkeit, konstante Temperaturen zu erzielen, abgesehen werden.

12,5 g Hyoscyamin vom Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20} = -7,1^\circ$ wurden mit absolutem Alkohol zu 187 ccm gelöst und nach der Abkühlung auf 0° mit 13 ccm Normalnatronlauge von der gleichen Temperatur versetzt. Nach verschiedenen Zeitabschnitten wurde eine Probe entnommen, durch Einleiten von Kohlensäure das Natriumhydroxyd als Karbonat ausgefällt und die durch Filtration geklärte Flüssigkeit im 2 dm-Rohr polarisiert. α_D von No. 1 wurde aus dem spezifischen Drehungsvermögen des Ausgangsmaterials berechnet.

No.	Temperatur	Einwirkungs- dauer	α_D	Menge des unveränderten Hyoscyamins No. 1 = 100
1		0 Stunden	53'	100
2	+ 2,5°	0,5 "	40'	75,5
3	0°	1,0 "	35'	66,0
4	— 4°	1,5 "	31'	58,5
5	— 4°	2,0 "	29'	54,7
6	— 4°	3,0 "	25'	47,2
7	— 4°	5,0 "	17'	32,0
8	— 4°	8,0 "	13'	24,5
9	— 4°	24,0 "	0	0

Obwohl nach 24 Stunden bereits keine Ablenkung des polarisierten Lichtstrahles mehr beobachtet werden konnte, blieb die restierende Lösung noch weitere 24 Stunden bei der gleichen niedrigen Temperatur stehen und wurde dann wie oben von Natriumhydroxyd durch Kohlensäure befreit. Die filtrierte Lösung wurde dann mit verdünnter Schwefelsäure genau neutralisiert, durch Eindampfen von Alkohol befreit, mit Wasser aufgenommen und polarisiert. Der Prozentgehalt der Sulfatlösung betrug nach einer Schwefelsäurebestimmung 20,56. Im 2,2 dm-Rohr wurde noch eine Ablenkung von $-4'$ abgelesen. Daraus würde sich $[\alpha]_D^{20}$ noch auf $-0,14^\circ$ berechnen. Eine völlige Inaktivierung ist also bei der niedrigen Temperatur innerhalb 48 Stunden nicht erzielt worden. Immerhin ist das gewonnene Atropin praktisch als inaktiv anzusehen, zumal das beobachtete Drehungsvermögen wahrscheinlich auf Rechnung gebildeter l-Tropasäure zu stellen ist.

Versuch 6.

Inversion bei $+1,5^{\circ}$ bis $-1,5^{\circ}$. Bestimmung der Spaltung.

5 g Hyoscyamin vom Drehungsvermögen $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12,46^{\circ}$ wurden in absolutem Alkohol gelöst mit 5 ccm Normalnatronlauge versetzt und zu 100 ccm mit absolutem Alkohol aufgefüllt. Je 2 ccm dieser Lösung wurden in einer mit Glasstöpsel versehenen Flasche mit 50 ccm $\frac{n}{100}$ -Schwefelsäure versetzt und der Ueberschuss der letzteren mit $\frac{n}{100}$ -Kalilauge, Jodeosin als Indikator in ätherischer Lösung, zurückgemessen. Je 2 ccm dieser Lösung enthielten 10 ccm $\frac{n}{100}$ -Natronlauge und hätten nach der Berechnung 44,6 ccm $\frac{n}{100}$ -Schwefelsäure neutralisieren müssen. Es wurden jedoch unmittelbar nach der Mischung nur 42,3 ccm gebraucht. Letztere Zahl muss daher als Anfangswert angenommen werden. Der Ablenkungswinkel wurde zu Beginn des Versuches, nach zwei und nach 25 Stunden bestimmt. Die Ergebnisse des Versuches sind durch die nachstehende Tabelle illustriert:

No	Temperatur	Einwirkungsdauer	α_{D}	Menge des unveränderten Hyoscyamins No. 1 = 100	Verbrauch an $\frac{n}{100}$ H_2SO_4	Grösse der Hydrolyse	Vom angewandten NaOH verbraucht
1	$+1,75$	0 Stdn.	$75'$	100	42,3 ccm	0	0
2	$+1,5$	1 "	—	—	42,25 "	0	0
3	$+1,5$	2 "	$30'$	40	42,3 "	0	0
4	$+1,5$	5 "	—	—	42,1 "	0,62 %	2 %
5	$+1,5$	24 "	—	—	40,0 "	7,10 "	23 "
6	$+1,5$	25 "	$1-2'$	ca. 2	39,9 "	7,40 "	24 "
7	$-1,5$	48 "	0	0	38,2 "	12,7 "	41 "

Während also nach 48stündiger Einwirkung die Rotation auf 0 herabgegangen war, betrug die Hydrolyse in der gleichen Zeit nur 12,7 % vom angewendeten Basengemisch. Vom zugesetzten Natriumhydroxyd waren in der gleichen Zeit 41 % verbraucht worden. Im Vergleich zu Versuch 5 fällt die bei weitem raschere Racemisierung auf, die anfangs von einer merkbaren Hydrolyse nicht begleitet und auf die etwas höhere Temperatur zurückzuführen ist. Der Rest der Atropinlösung wurde wiederum durch Einleiten von Kohlensäure vom Natronhydrat befreit, zur Hälfte (= 10 % ige Atropinlösung) und dann auf ein Viertel (= 20 % ige Atropinlösung) eingedampft und auf optische Aktivität geprüft; jedoch konnte eine Ablenkung nicht mehr beobachtet werden.

Der Einfluss der Temperatur ist noch besser am folgenden Versuch zu erkennen.

Versuch 7.

Inversion bei -6° bis -2° . Hydrolyse bei der gleichen Temperatur und bei Zimmertemperatur (ca. 17° C.).

3,1745 g Hyoscyamin von $[\alpha]_D^{20} = -13,7^{\circ}$ (aus *H. muticus*) wurden mit 4 ccm Normalnatronlauge und absolutem Alkohol zu 62 ccm aufgefüllt. Je 2 ccm davon wurden wie bei Versuch 6 titriert. Anfänglicher Verbrauch 45,6 ccm $n/100$ -Schwefelsäure. Ein Teil der Lösung blieb bei Zimmertemperatur stehen.

No	Temperatur	Einwirkungsdauer	α_D	Hydrolyse in der Kälte	Verbrauch an $n/100$ H_2SO_4 bei Zimmertemperatur	Grösse der Hydrolyse bei Zimmertemperatur	Vom angewendeten NaOH verbraucht bei Zimmertemperatur
1	-6° C.	0 Std.	$-86'$	—	45,6	—	—
2	-6° "	0,5 "	$-86'$	—	—	7,3 %	25,58 %
3	-5° "	2 "	$-79'$	—	43,0	—	—
4	-2° "	5 "	$-54'$	—	—	15,8 %	55,1 %
5	-3° "	8 "	$-40'$	—	nach 6 Std. 40,0	—	—
6	-6° "	25 "	$-3'$	Verbrauch an $n/100$ H_2SO_4 = 42,2 Hydrolyse = 9,6 %	nach 24 Std. 37,5	22,8 %	80,0 %

Die Racemisierung ist bei -6° ausserst gering; nach $\frac{1}{2}$ Stunde ist eine Abnahme der Rotation überhaupt noch nicht wahrnehmbar; erst nach 2 Stunden beobachtet man ein Sinken derselben um 7 Minuten oder 8,1%. Erst als dann die Temperatur auf -2° innerhalb 5 Stunden gestiegen war, nahm die Inversion einen rascheren Verlauf. Nach 25 Stunden ist eine vollständige Racemisierung noch nicht erreicht. Die in der gleichen Zeit eingetretene Hydrolyse ist merkwürdiger Weise etwas grösser als beim Versuch 6 im selben Zeitraum, trotz niedrigerer Temperatur, nämlich 9,6% gegen 7,4%. Die fünfte, sechste und siebente Kolumne veranschaulichen die Hydrolyse bei Zimmertemperatur (ca. 17° C.). Dieselbe beträgt einen hohen Prozentsatz, namentlich wenn man die Menge des verbrauchten Natriumhydroxyds ins Auge fasst. Nach 24 Stunden sind bereits 80% desselben gebunden. Will und Bredig haben nun vielleicht bei ihren Versuchen bei noch höherer Temperatur gearbeitet. Zweifellos wird die Hydrolyse alsdann noch bei weitem grösser sein, so dass also die von ihnen beobachtete Konstanz des Drehungsvermögens für Atropin vielleicht auf den vollständigen Verbrauch des Natriumhydroxyds vor beendeter Racemisierung zurückgeführt werden kann. (Vergleiche auch das Verhalten der l-Tropasäure gegen Natronlauge im letzten Kapitel der Abhandlung.) Im übrigen war die bei Zimmertemperatur stehen gebliebene Hyoscyaminlösung nach 24 Stunden vollständig inaktiv.

Nach diesen Vorversuchen wurde zum Hauptversuch, der Wiederholung des Will und Bredig'schen Versuches geschritten, jedoch mit der Veränderung, dass die Temperatur zu $+5^{\circ}\text{C.}$ und als Lösungsmittel absoluter Alkohol gewählt wurde. Der Versuch erstreckte sich nur auf das Messen der Racemisierung. Zu gleichzeitiger Bestimmung der eingetretenen Hydrolyse fehlte die notwendige Zeit, da die Polarisierung vollständig eine Arbeitskraft in Anspruch nahm. Versuch 6 lehrt übrigens, dass innerhalb der Versuchsdauer von $4\frac{1}{4}$ Stunden die Hydrolyse vernachlässigt werden kann.

Versuch 8.

Inversion bei $+5^{\circ}$.

Zu 15 ccm einer Auflösung von 1 g chemisch reinem Hyoscyamin vom Drehungsvermögen $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,89$ (E. Merck) in absolutem Alkohol von 5°C. wurde 1 ccm Normalnatronlauge von 5°C. hinzugegeben, rasch gemischt und in eine auf $+5^{\circ}\text{C.}$ temperierte Beobachtungsröhre von 2 dm Länge eingefüllt. Der Raum, in welchem die Untersuchungen ausgeführt wurden, besass bis zu Ende ebenfalls $+5^{\circ}\text{C.}$ Der Anfangswinkel wurde zu $160'$ in der Weise ermittelt, dass zu 15 ccm einer gleich konzentrierten absolutalkoholischen Lösung des Hyoscyamins 1 ccm Wasser von 5°C. hinzugegeben wurde. Die erste Ablesung an der mit Natronlauge versetzten Lösung konnte nach 3 Minuten erfolgen.

Will u. Bredig fanden		No.	Einwirkungs- dauer	$\alpha_{\text{D}}^{\circ}$	Zeit	Vom vorhandenen Hyoscyamin sind invertiert
Einwirkungs- dauer	α_{D}					
0	162,3'	1	0 Min.	160'	} 1 Stunde	58,75 %
		2	3 "	158'		
		3	11 "	142'		
22	74,3'	4	17 "	130'		
		5	22 "	115'		
		6	28 "	105'		
45	44,5'	7	35 "	96'		
		8	45 "	84'		
		9	60 "	66'		
		10	75 Min.	54'	} 1 Stunde	62,12 %
101,5	30' -	11	90 "	42'		
		12	106 "	33'		
		13	121 "	25'		
		14	181 Min.	11'	} 1 Stunde	56 %
256	19,8' (ber.)	15	256 Min.	4'		
					} $1\frac{1}{4}$ Stunden	63,63 %

Die beobachteten Winkel weichen von denen, die Will und Bredig abgelesen haben, recht erheblich ab. Während anfangs, hauptsächlich wohl der höheren Temperatur wegen, α_D nach Will und Bredig bei weitem rascher zurückgeht, ist nach Verlauf von etwa $1\frac{3}{4}$ Stunden das umgekehrte der Fall. Je nach $5\frac{1}{2}$ Stunden findet überhaupt keine Verringerung mehr statt, weil offenbar alles Natriumhydroxyd für die hydrolytische Reaktion verbraucht ist. Mit dieser Annahme in Uebereinstimmung steht die Thatsache, dass nach Will und Bredig¹⁾ in der ersten Stunde 76% von dem vorhandenen Hyoscyamin racemisiert sind; von dem vorhandenen Rest werden in weiteren 65 Minuten nur 36% und von dem nun verbleibenden Rest in 50 Minuten gar nur noch 20% racemisiert. Hingegen zeigen die von mir beobachteten Werte eine beachtenswerte Konstanz, wie aus der letzten Kolumne hervorgeht. In je einer Stunde werden von dem stets gerade vorhandenen Hyoscyamin gleiche prozentuale Mengen invertiert. Die Zahlen 58,75, 62,12 und 56 weichen so wenig von einander ab, dass die Differenzen auf Ablesungsfehler zurückgeführt werden können, die um so weniger vermeidlich sind, als stets nur eine Ablesung gemacht werden kann. Das Mittel dieser Zahlen beträgt rund 60% und diese Zahl wird auch im vierten Zeitabschnitt, der $\frac{5}{4}$ Stunden umfasst, ungefähr eingehalten. Eine genauere Uebereinstimmung kann nicht erwartet werden, da in diesem Fall eine Kreisminute bereits etwa 10% ausmacht.

Nimmt man nun an, und dazu ist man durchaus berechtigt, dass die Reaktion mit derselben Geschwindigkeit weiter verlaufen ist, so würde nach je einer weiteren Stunde α_D betragen haben:

5 Stunden 2'	
6 " 0,8'	
7 " 0,32'	
8 " 0,12'	
9 " 0,05'	
10 " 0,02' etc. etc.	

In der That konnte nach 12 Stunden eine Ablenkung des polarisierten Lichtstrahls nicht mehr beobachtet werden.

Die gefundenen Werte stehen zu einander im Verhältnis einer geometrischen Reihe und daraus folgen zwei interessante Thatsachen, nämlich:

1. Dass theoretisch eine quantitative Umwandlung des Hyoscyamins in Atropin unmöglich ist und

2. dass die invertierende Kraft der Basen in gleicher Weise auf das gebildete Atropin, wie auf das restierende Hyoscyamin einwirkt.

¹⁾ Ber. 21, 2785.

Wenn also demnach theoretisch eine quantitative Ueberführung des Hyoscyamins in Atropin nicht ausführbar ist, kann sie unter den obigen Bedingungen nach 12 Stunden doch als praktisch beendet angesehen werden.

Versuche, die beim Scopolamin zuerst ausgeführt wurden, liessen erwarten, dass die Gegenwart von Wasser die Nebenreaktion — die Hydrolyse — begünstigt. Deswegen wurde auch noch folgender Versuch angestellt.

Versuch 9.

Einwirkung von absolut alkoholischem Natriumhydroxyd auf absolut alkoholische Hyoscyaminlösung.

1 g Hyoscyamin von $[\alpha]_D^{20} = -20,89^\circ$ wurden in absolutem Alkohol gelöst mit 0,755 ccm einer absolut alkoholischen Natriumhydroxydlösung, von der 0,755 ccm = 1 ccm Normallauge entsprachen, versetzt und mit absolutem Alkohol zu 16 ccm aufgefüllt. Die Lösung blieb 14 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und war nach dieser Zeit inaktiv. Die Titration ergab, dass 7,7% des angewandten Hyoscyamins hydrolysiert waren. 1 ccm verbraucht nämlich zur Neutralisation 26,2 ccm, während für unverändertes Hyoscyamin (Atropin) und Natriumhydroxyd 27,87 ccm berechnet sind. Versuch 7 zeigt aber, dass unter sonst gleichen Bedingungen bei Anwendung von 1 ccm wässriger Normalnatronlauge auf 15 ccm absolut alkoholischer Hyoscyaminlösung die Hydrolyse nach 6 Stunden bereits das Doppelte, nämlich 15,8%, nach 24 Stunden das Dreifache, nämlich 22,8% beträgt. Daraus folgt also, dass selbst verhältnismässig kleine Mengen von Wasser (ca. 6,25%) die hydrolysierende Wirkung des Natriumhydroxyds ausserordentlich verstärken. In dieser Thatsache dürfte die Hauptursache dafür zu erblicken sein, dass Will und Bredig eine vollständige Inaktivierung des Hyoscyamins nicht erreichen konnten, da sie zur Auflösung des Hyoscyamins ein Gemisch aus 2 Vol. absolutem Alkohol und 1 Vol. Wasser und ausserdem noch wässrige Normalnatronlauge zur Inaktivierung verwendeten. Bei dieser Gelegenheit möge bemerkt werden, dass ich die von Will und Bredig¹⁾ beobachtete Trübung beim Vermischen einer absolut alkoholischen Hyoscyaminlösung mit wässriger kohlsäurefreier Natronlauge nicht bestätigen kann. Es wurden stets völlig klare Mischungen erzielt.

b) Einwirkung von Tropin auf Hyoscyamin.

Wenngleich die Versuche, welche mit Natronhydrat ausgeführt wurden, schon einen guten Einblick in die obwaltenden Verhältnisse gestatteten, schien es mir doch wünschenswert dieselben noch an einer

¹⁾ Ber. 21, 2782.

andern Base zu studieren, bei der die sogenannte Nebenreaktion, die hydrolytische Spaltung, nicht zu erwarten wäre. Mein Augenmerk fiel dabei auf das Tropin, das basische Spaltungsprodukt des Hyoscyamins resp. Atropins, welches vor allen anderen Basen manche Vorteile bot, die gewissermaßen auf der Hand lagen. Eine hydrolytische Spaltung nämlich des Tropasäure-Tropinesters = Hyoscyamin durch Tropin musste für ziemlich unwahrscheinlich gelten und vor allem war anzunehmen, dass das Tropin, wenn es überhaupt invertierend (racemisierend) wirkte, die im Hyoscyamin eventuell vorhandene Aktivität des Tropins nicht angreifen würde. Ausserdem wurde gerade das Tropin für diese Versuche gewählt, weil ich annahm, dass die Verringerung des Drehungsvermögens des unreinen Hyoscyamins aus *Hyoscyamus muticus* beim Aufbewahren auf die Einwirkung des Tropins, welches als Zersetzungsprodukt beigemischt sein mochte, zurückzuführen sei.

Versuch 10.

2,096 Hyoscyamin vom Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{20} = -20,89^\circ$ wurden in absolutem Alkohol zu 49,9005 ccm aufgelöst. Ungefähr die Hälfte (a), nämlich 18,4116 g wurden mit 0,5238 g Tropin (lufttrocken) versetzt, während der andre Teil (b) als solcher aufbewahrt wurde. Da das spezifische Gewicht obiger Hyoscyaminlösung = 0,80692 war, entsprachen die angewendeten 18,4116 g der Lösung 22,817 ccm oder 0,9584 g Hyoscyamin. Es kam also auf ein Molekül Hyoscyamin etwas mehr als ein Molekül Tropin (berechnet 0,4676; die Differenz ist, wie die Titration lehrt, nicht so gross, da das lufttrockne Tropin nicht unerhebliche Mengen von Feuchtigkeit enthält).

Die Lösung b zeigte im Halbschattenapparat eine Ablenkung von $105'$, die Lösung a von $103'$ an. Lösung a wurde von Zeit zu Zeit auf sein Drehungsvermögen geprüft.

Lösung a		Lösung b	
Einwirkungs- dauer	α_D	Einwirkungs- dauer	α_D
0 Wochen	— $103'$	0	— $105'$
1 Woche	— $97'$	—	—
4 Wochen	— $85'$	—	—
8 "	— $69'$	—	—
12 "	— $57'$	—	—
20 "	— $38'$	—	—
32 "	— $29'$	—	—
44 "	— $11'$	—	—
52 "	— $7'$	52	— $60'$

Der Titer der Lösung a betrug für 1 ccm bei Beginn des Versuches = 29,1 ccm, für Lösung b 14,2 ccm $\frac{n}{100}$ -Schwefelsäure. Der Titer beider Lösungen wurde im Verlauf der Versuchszeit (= 1 Jahr) mehrmals nachgeprüft und bis zu Ende innerhalb der Versuchsfehler bald etwas (0,1 ccm) zu hoch, bald etwas zu niedrig gefunden. Eine Hydrolyse hat innerhalb eines Jahres in merklicher Weise also nicht stattgefunden.

Hingegen hat das Drehungsvermögen eine bedeutende Verminderung erfahren. Nimmt man dasselbe als Maß für noch vorhandenes Hyoscyamin — und dazu ist man in diesem Falle durchaus berechtigt — so ergibt sich, dass in Lösung a 93,2% und in Lösung b 42,9% Hyoscyamin zu Atropin racemisiert sind.

Einwirkungs- dauer in Wochen	α_D abgelesen	α_D interpoliert	Vom vorhandenen Hyoscyamin sind racemisiert		
			in je 4 Wochen	in je 8 Wochen	in je 12 Wochen
0	— 103'				
1	— 97'		17,5 %	33 %	44,7 %
4	— 85'				
8	— 69'				
12	— 57'				
16		— 47'	18,8 „	33 „	47,0 „
20	— 38'		17,4 „		
24		— 31'	17,5 „		
28		— 25'	19,0 „		
32	— 20'		18,4 „	36 „	45,0 „
44	— 11'		19,3 „		
52	— 7'		20,0 „		

Dass die Racemisierung vollständig gleichmässig verläuft, d. h. dass innerhalb gleicher Zeiten von dem noch vorhandenen Hyoscyamin stets ein gleicher Prozentsatz in Atropin verwandelt wird, lehrt die Tabelle. Danach verfielen unter den gegebenen Bedingungen innerhalb 4 Wochen durchschnittlich ca. 18% Hyoscyamin der Inaktivierung, in 8 Wochen 33% und in 12 Wochen ca. 45%. Die durch Interpolation gefundenen Werte sind selbstverständlich nur sehr annähernd richtige.

Das ganze Bild ähnelt durchaus dem, welches der 8. Versuch liefert. Wie dort, findet auch hier die Grösse der Racemisierung in einer geometrischen Reihe ihren Ausdruck und mit Hilfe derselben

lässt sich voraussehen, innerhalb welcher Zeit die Racemisierung praktisch als beendet angesehen werden kann, da selbstverständlich theoretisch wiederum eine völlige Inaktivierung erst in der Unendlichkeit erreicht werden kann. Man wird annehmen können, dass nach weiteren 24 Wochen (im ganzen 76), $\alpha_D = 2'$, nach 100 Wochen $\alpha_D = -0,6'$ nach 124 Wochen $\alpha_D = 0,18'$ etc. sein wird.

Die Lösung b, eine einfache Auflösung von Hyoscyamin in absolutem Alkohol, hat in dem Zeitraum von 52 Wochen eine Verminderung des Drehungsvermögens an $\alpha_D = -105'$ auf $-60'$ erfahren; da der Titer der Lösung unverändert geblieben ist, beweist diese Thatsache, dass sich Hyoscyamin in absolut alkoholischer Lösung selbst racemisiert, nur viel langsamer als bei Gegenwart von Tropin. Es ist dies nicht nur darauf zurückzuführen, dass in demselben Volumen weniger Moleküle einer Base enthalten sind, sondern vor allem darauf, dass das Tropin eine viel stärkere Base als Hyoscyamin ist. Denn nach der Formel von Will & Bredig¹⁾ hätte bei gleicher Stärke die Lösung a erst in 24,89 Wochen eine Verminderung von α_D auf $-60'$ erleiden müssen, während wir bereits nach 12 Wochen $57'$ konstatieren können.

Einfluss des Lösungsmittels auf Racemisierung und Hydrolyse.

Die Versuche 7 und 9 haben bereits gezeigt, dass schon ziemlich kleine Mengen von Wasser die Hydrolyse ausserordentlich begünstigen. In Versuch 4 ist ausserdem schon angedeutet, dass Hyoscyamin durch Wasser in der Kälte hydrolysiert wird zu l-Tropasäure und Tropin. Auf die überraschende Wirkung des Wassers als Lösungsmittel wurde ich durch einen Versuch mit dem Scopolamin aufmerksam gemacht, welches in wässriger Lösung mit Tropin versetzt an Stelle einer Verminderung des Drehungsvermögens vielmehr eine Erhöhung erkennen liess. (Cfr. Versuch 18.) Da sich herausstellte, dass es sich dabei um eine weitgehende Hydrolyse handelte und dass die dabei resultierende Tropasäure fast reine l-Tropasäure war, lag mir daran, am Hyoscyamin analoge Versuche anzustellen.

Versuch 11.

1,005 g reines Hyoscyamin an $[\alpha]_D^{20} = -20,89^0$ wurde — wegen seiner geringen Löslichkeit in reinem Wasser — mit Hilfe von 10 ccm absolutem Alkohol gelöst nach Zusatz von 0,574 g Tropin (lufttrocken) mit Wasser zur Marke (50 ccm) aufgefüllt. (Cfr. Versuch 3.) Hydrolyse und Racemisierung wurden wie bisher maßanalytisch und polarimetrisch verfolgt.

¹⁾ Ber. 21, 2789.

No.	Einwirkungs- dauer	α_D	Titer 1 ccm = ccm n_{100} H_2SO_4
1	0 Stunden	55,5'	14,3 ccm
2	17 "	44,5'	14,1 "
3	41 "	37,5'	—
4	96 "	36,5'	—
5	113 "	36,5'	8,6 "

Die beobachteten Zahlen boten manches überraschende. Anfangs fand eine im Verhältnis zu den bei Versuch 10 beobachteten Werten auffällige Herabminderung des Drehungsvermögens statt, während eine wesentliche Hydrolyse nicht beobachtet werden konnte. Aber schon nach etwa 41 Stunden blieb das Drehungsvermögen konstant, während nach 113 Stunden die Hydrolyse nicht mehr weit von der theoretisch berechneten entfernt war. Der Titer betrug für 1 ccm 8,6 ccm n_{100} -Schwefelsäure, während für das zugesetzte Tropin (trocken gedacht!) 7,35 ccm berechnet gewesen wären, da nach der Gleichung

bei vollständiger Hydrolyse des Hyoscyamins nur die zugesetzte Tropinmenge als freie Base zugegen sein konnte.

Nach der obengenannten Frist (113 Stunden) wurde die Lösung mit etwas mehr als der zur Bindung sämtlichen Tropins notwendigen Menge Normalschwefelsäure versetzt, mit Wasser verdünnt und mit Aether ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung liess beim Verdunsten eine weisse krystallinische Masse zurück, die einen schwachen Geruch nach Atropasäure besass. Zur Entfernung des letzteren wurde das Säuregemisch mit Benzol gewaschen, worin die Atropasäure leicht löslich ist, während die Tropasäure sich fast garnicht auflöst. Der aus letzterer Säure bestehende Rückstand wurde aus Wasser umkrystallisiert. Schmelzpunkt 112—120°.

0,1786 g wurden mit Wasser zu 9,6004 g gelöst. $\alpha_D = 1,02^\circ l = 1$ dcm, $p = 1,8603$, $d = 1,0027$.

Daraus berechnet sich für die Tropasäure $[\alpha]_D^{20} = -54,68^\circ$. Die von Ladenburg und Hundt¹⁾ durch Spaltung der r-Tropasäure dargestellten optisch aktiven Komponenten zeigten folgende Konstanten:

d-Tropasäure Schmp. = 127—128° $[\alpha]_D = +71,4^\circ$.

l-Tropasäure Schmp. = 123° $[\alpha]_D = -65,2^\circ$ (rein, theoretisch = -71,4°).

¹⁾ Ber. 22, 2591.

Die Verminderung des Drehungsvermögens der ursprünglichen Lösung, wie auch die Differenz des für die isolierte Tropasäure ermittelten Drehungsvermögen von dem berechneten ($-71,4^\circ$) beweisen die neben der Hydrolyse eingetretene weitgehende Racemisierung. Letztere ist auf die Gegenwart des Alkohols zurückzuführen, wie aus den beiden folgenden Versuchen hervorgeht.

Versuch 12.

Die von den Versuchen 1 und 2 verbleibenden alkoholischen Hyoscyaminlösungen wurden mit etwas Wasser zusammengespült und dann der freiwilligen Verdunstung überlassen. Es trat auch nicht die geringste Krystallabscheidung ein. Als nach ca. 6 Wochen die Flüssigkeit bis auf wenige Kubikzentimeter eingedunstet war und der Alkohol sich vollständig verflüchtigt hatte, wurde mit wenig Wasser aufgenommen und die noch alkalisch reagierende Flüssigkeit mit Aether bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt. Letzterer nahm nur etwa 0,03 g auf. Angewandt waren aber rund 0,9 g Hyoscyamin, so dass also alles andere hydrolysiert war. Nunmehr wurde etwas mehr als die berechnete Menge Normalschwefelsäure hinzugefügt und wiederum mit Aether erschöpft. Die Ausbeute an Säure betrug etwa 0,4 g. Der Extraktionsrückstand, welcher das Tropin als Sulfat enthalten musste, drehte noch schwach nach links ($-4'$), weil es noch kleine Mengen Hyoscyamin enthielt. Es wurde daher mit Goldchlorid versetzt und von dem entstandenen Niederschlag durch Filtration getrennt. Beim freiwilligen Verdunsten schieden sich durchsichtige Krystalle aus, die in der Flüssigkeit allmählich matt wurden, wie es für das Tropin typisch ist. Zerrieben und in Wasser suspendiert, mit Schwefelwasserstoff vom Gold befreit, wurde eine farblose Lösung erhalten, die durchaus inaktiv war.

Das Tropin ist also im Hyoscyamin bereits inaktiv.

Die oben gewonnene Säure wurde nach dem Waschen mit Benzol aus Wasser umkrystallisiert und hierbei in durchsichtigen etwa 1 cm langen Prismen erhalten. Schmelzpunkt $124-125^\circ$.

0,2032 g mit Wasser zu 10,9045 g gelöst, lenkten im 2 dm-Rohr den polarisierten Lichtstrahl um $2^\circ 26,75'$ (Mittel von 8 Ablesungen) nach links ab. $p = 1,8634$. $d = 1,0027$. Daraus berechnet sich $[\alpha]_D^{20} = -65,54^\circ$.

Schmelzpunkt und spez. Drehungsvermögen nähern sich schon etwas mehr den für reine l-Tropasäure nach der d-Tropasäure zu erwartenden Werten. Immerhin hat ausser der Hydrolyse noch eine nicht unerhebliche Racemisierung stattgefunden, und zwar handelt es sich um Autoracemisierung, bedingt durch die Gegenwart von Aethylalkohol.

(Fortsetzung folgt.)