In die Lösung von 20 g Tropin in 220 g 20-procentiger Schwefelsäure wurden bei 50° 34 g Bleisuperoxyd eingetragen; alsbald begann eine sehr lebhaft Reaction, welche die Temperatur über 70° steigen liess und die schliesslich durch kurzes Erwärmen im siedenden Wasserbad zu Ende geführt wurde. Zur Bestimmung des entstandenen Ketons bediente ich mich auch hier der Dibenzylidenverbindung, die ich auf ähnliche Weise wie bei dem vorigen Versuche im Betrage von 12 g (d. i. über 26 pCt. der möglichen Menge) isolirte.

190. Richard Willstätter und Fritz Iglauder: Reduction von Tropinon zu Tropin und Tropan.

(XV. Mittheilung über: »Ketone der Tropicgruppe.«)

[Aus dem chemischen Laboratorium der Kgl. Academie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 9. April.)

Tropinon entsteht durch gelinde Oxydation mit Chromsäure aus den beiden geometrisch isomeren Alkoholbasen Tropin¹⁾ und ψ -Tropin²⁾; von diesen Alkalinen, deren Isomerie durch folgende Raumformeln:

gut veranschaulicht werden kann, lässt sich das alkalilabile Isomere (die Atropinbase Tropin) durch Erhitzen mit Natriumamylat in das stabile Isomere (die Cocabase ψ -Tropin) umwandeln³⁾. Da die entgegengesetzte Umlagerung in Tropin nicht ausführbar war, so hat es seit der Darstellung des Tropinons nicht an Bemühungen gefehlt, diese Umwandlung auf indirectem Wege, nämlich durch Reduction des Ketons zu bewirken. Allein diese Versuche waren erfolglos⁴⁾: nach verschiedenen Reductionsmethoden entstand aus Tropinon beim Arbeiten mit Portionen von 5–10 g in alkalischer und in saurer Lösung fast ausschliesslich ψ -Tropin.

¹⁾ R. Willstätter, diese Berichte 29, 393; G. Ciamician und P. Silber, Atti d. R. Acc. d. Lincei 1896, Rend. I. Sem. 101, und diese Berichte 29, 490.

²⁾ R. Willstätter, diese Berichte 29, 936. ³⁾ Ibidem.

⁴⁾ Durch elektrolytische Reduction von Tropinon soll glatt Tropin entstehen nach dem D. R.-P. 96362 der Chem. Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering) in Berlin. Ehe ich mich hinsichtlich der Angaben dieses Patentes äussere, möchte ich abwarten, ob über die demselben zu Grunde liegende Beobachtung eine wissenschaftliche Publication erfolgt (Willstätter).

Als nun vor Kurzem der Eine von uns in der Anwendung von Zinkstaub mit concentrirter Jodwasserstoffsäure eine Reductionsmethode fand¹⁾, mit deren Hülfe sich gewisse neue Wirkungen erzielen liessen, beeilten wir uns, das Tropinon dem Verfahren zu unterwerfen: und während andere Reductionsmittel in stark sauren Flüssigkeiten, z. B. Magnesiumpulver mit concentrirter Salzsäure, nur reines ψ -Tropin lieferten, zeigte es sich in der That, dass mit Zinkstaub und Jodwasserstoffsäure (spec. Gewicht 1.7—1.96) in der Kälte Tropin in guter Ausbeute neben einer geringeren Menge ψ -Tropin gebildet wird. Um das Tropin in vollkommen reinem Zustand zu erhalten, arbeiteten wir eine Trennung aus, beruhend auf der Anwendung der Pikrate, die recht verschieden löslich sind und sich beim Umkrystallisiren scheiden lassen; diese Methode führt namentlich sehr gut zum Ziel, wenn der Antheil des Tropins überwiegt.

Da das Tropinon nicht allein aus den Alkaminen, sondern später auch als Oxydationsproduct des Ecgonins²⁾ erhalten worden ist, so bedeutet die Reduction des Ketons zu Tropin die vollständige Ueberführung von Tropacocaïn wie auch von Cocaïn in Atropin.

Cocaïn $\longrightarrow$ Ecgonin $\longrightarrow$ Tropinon $\longrightarrow$ Tropin $\longrightarrow$ Atropin.

Es war zwar der Zusammenhang zwischen Cocaïn und Atropin schon viel früher von A. Einhorn³⁾ durch die Umwandlung des Anhydroecgonins in Tropidin nachgewiesen worden, allein es fehlt — ungeachtet einer Beobachtung von A. Ladenburg⁴⁾ — bis heute an einem gangbaren Weg vom Tropidin zum Tropin.

Voraussichtlich wird das Verfahren, mittels dessen wir das labile Alkamin gewonnen haben, auch in anderen Fällen zum Ziele führen, wo es sich um die Reduction eines Ketons⁵⁾, namentlich eines Amidoketons zu den cis-trans-isomeren Alkoholen handelt. Während dies wohl in manchen Fällen weit einfacher gelingt, wie z. B. nach den schönen Untersuchungen von C. Harries⁶⁾ bei dem Vinylidiacetamin, das mit Natriumamalgam ein zerlegbares Gemenge der beiden

¹⁾ Diese Berichte 33, 368.

²⁾ R. Willstätter u. W. Müller, diese Berichte, 31, 2655.

³⁾ Diese Berichte 23, 1338.

⁴⁾ Diese Berichte 23, 1780 u. 2225. Bei zahlreichen Versuchen ist es mir, ausgehend von absolut reinem Tropidin, noch ebenso wenig nach den spärlichen Angaben dieser vorläufigen Mittheilungen (mit Bromwasserstoff in der Kälte) möglich gewesen, Tropidin in Tropin überzuführen, wie nach den Angaben des D. R.-P. 69090 der Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning, durch Kochen von Tropidin mit Aetzalkalien. Darauf beabsichtige ich in einer späteren Arbeit genauer einzugehen (W.).

⁵⁾ Auf Campher wirkt Zinkstaub und Jodwasserstoffsäure bei gewöhnlicher Temperatur garnicht ein.

⁶⁾ Diese Berichte 29, 2730; Ann. d. Chem. 294, 336.

Alkamine liefert, sind bei den Kernhomologen der Tropingruppe, in der Granatonreihe, die Alkoholbasen (*N*-Methylgranatolin¹⁾ und Granatolin²⁾) bisher nur in einer Form, vermuthlich der stabilen, bekannt geworden³⁾.

Auf diese Lücke hat erst kürzlich A. Picinini⁴⁾ aufmerksam gemacht, als er durch Reduction von *N*-Methylgranatoninoxim zwei isomere Basen erhielt, genaue Analoga der Tropyamine von R. Willstätter und W. Müller⁵⁾.

Die Reduction des Tropinons mit Zinkstaub und Jodwasserstoffsäure geht selbst bei sehr niedriger Temperatur über die Bildung der Alkoholbasen hinaus. Zu unserer Ueberraschung trat bei allen Versuchen in wachsender Ausbeute, die sich sehr leicht auf 40 pCt. der theoretisch möglichen Menge steigern liess, als Nebenproduct Tropan (Hydrotropidin) auf, das auf diesem Wege bequemer in reinem Zustand erhalten wird, als bei der Reduction⁶⁾ von Tropinjodür oder von Tropidinhydrobromid. Da Tropan von Zinkstaub und Jodwasserstoffsäure in der Kälte nicht angegriffen wird, so muss man annehmen, dass die sauerstofffreie Base aus dem Keton direct, d. h. ohne intermediäre Bildung der Alkamine, entsteht.

Trennung von Tropan und ψ -Tropan mittels der Pikrate.

Fügt man zu einem Gemenge von Tropan und ψ -Tropan die berechnete Menge Pikrinsäure in kalt gesättigter, wässriger Lösung (1.16 Procentgehalt), so scheidet sich zuerst ein grosser Antheil Tropanpikrat in krystallinischen Flocken aus, darauf bei längerem Stehen noch eine geringere Menge desselben in derben Krystallen. Bei fractionirtem Einengen gelangt man sodann zu einer unbedeutenden Quantität eines Pikratgemisches und schliesslich zum reinen ψ -Tropanpikrat. Das zuerst ausgeschiedene Tropanpikrat ist nach ein- bis zwei-maligem Umkrystallisiren völlig rein und liefert bei der Zersetzung sofort krystallisirendes Tropan vom richtigen Schmelzpunkt. Insbesondere, um Gemische zu zerlegen, in denen Tropan überwog (bei mehreren Vorversuchen mit 5 g Tropan und 2 g ψ -Tropan), und um aus solchen reines Tropan zu gewinnen, fanden wir das Verfahren sehr zweckmässig, während es sich bei Gemengen von ungefähr gleichen Antheilen beider Alkamine empfehlen dürfte, eine rohe Fraction-

¹⁾ G. Ciamician u. P. Silber, diese Berichte 26, 2740.

²⁾ Diese Berichte 27, 2855.

³⁾ Es liegt uns natürlich fern, mit der Anwendung dieser Methode in das Arbeitsgebiet des Laboratoriums von Bologna einzudringen.

⁴⁾ Atti d. R. Acc. d. Lincei 1899, Rndct. II. Sem., 141.

⁵⁾ Diese Berichte 31, 1202.

⁶⁾ A. Ladenburg, diese Berichte 16, 1408; G. Merling, diese Berichte 25, 3124; R. Willstätter, diese Berichte 30, 723.

nirung durch Destillation der Ueberführung in die Pikrate vorgehen zu lassen.

Ueber Tropinpikrat finden sich Angaben bei Kraut¹⁾ und bei Willstätter²⁾. Zur Ergänzung sei bemerkt, dass es längliche, trapezförmige oder sehr langgestreckte, sechseckige Tafeln bildet; es färbt sich über 270° dunkel und zersetzt sich bei ca. 275°, ohne zu schmelzen. In 100 Theilen Wasser lösen sich bei 16° 0.462 Theile, in der Siedehitze ist es ziemlich leicht löslich.

ψ -Tropinpikrat krystallisirt aus wässriger Lösung in sehr langen, spitzen Nadeln, die oft stahlfederähnlich gespalten sind, aus Alkohol in feinen, federartigen Gebilden; es beginnt, bei 245° sich zu zersetzen, und schmilzt bei 258—259° unter Aufschäumen. Bei 14° lösen sich 1.484 Theile in 100 Theilen Wasser; in siedendem Wasser ist es sehr leicht löslich.

0.1908 g Sbst.: 24.9 ccm N (7.5°, 725 mm).

$C_{14}H_{18}O_3N_4$. Ber. N 15.14. Gef. N 15.09.

Tropin aus Tropinon.

Das für die Reduktionsversuche angewandte Tropinon war durch Umkrystallisiren aus Petroläther gereinigt und zeigte den Schmp. 42°. Zur Orientirung über die Einwirkung von Zinkstaub und Jodwasserstoffsäure auf Tropinon diene folgender Vorversuch:

10 g Tropinon lösten wir in 160 g Jodwasserstoffsäure (spec. Gewicht 1.7) und trugen unter beständigem Umrühren bei —10° bis 0° langsam 20 g Zinkstaub (d. i. das Vierfache der berechneten Menge) ein; das nach längerem Digeriren isolirte Reduktionsproduct, welches fast kein Tropinon mehr enthielt, wurde fractionirt. 50 pCt. der angewandten Menge ging bei 160—225° über, über 25 pCt. ungefähr bei dem Siedepunkt des Tropins (227—230°), dann stieg das Thermometer sofort über den Siedepunkt des ψ -Tropins hinaus, und es wurde nur noch eine geringe, hochsiedende, dicksyrupöse Fraction aufgefangen, die bei sämmtlichen Versuchen auftrat. Das Tropin war unrein und krystallisirte nicht; der Vorlauf bestand aus einem durch Destillation schwer zerlegbaren Gemisch von Tropan und Alkamin.

Bei Reduction in der Wärme stieg der Betrag der sauerstofffreien Base; bei Anwendung verdünnterer Jodwasserstoffsäure (30-proc.) blieb viel Tropinon unverändert; für die Bildung des Tropins erwiesen sich folgende Bedingungen und Isolirungsweisen als besonders günstig:

¹⁾ Ann. d. Chem. 137, 90.

²⁾ Diese Berichte 29, 399.

Die Lösung von 10 g Tropinon in 120 g Jodwasserstoffsäure vom spec. Gewicht 1.96 wird andauernd mit der Turbine gerührt und stets bei 0° gehalten; man trägt 20 g Zinkstaub in sehr kleinen Portionen im Verlauf einer Stunde ein; dabei wird die Flüssigkeit rasch farblos und es scheidet sich später ein krystallisirendes Jodzinkdoppelsalz ab. Da diese Ausscheidung nicht einheitlich ist, sondern ebenso wie die gelösten Antheile Tropan, Tropin u. A. enthält, verarbeitet man sie nicht getrennt, sondern versetzt nach 24 Stunden die Flüssigkeit unbekümmert um ungelöstes Zink mit einem grossen Ueberschuss concentrirter Alkalilauge und isolirt die Base durch sechs- bis acht-maliges Ausäthern. Das beim Verdunsten des Aethers hinterbleibende Reductionsproduct befreit man am besten vollständig vom Tropan, indem man es in etwa der achtfachen Menge Wasser löst und (ohne Alkali hinzuzusetzen) Wasserdampf durchleitet, so lange die Flüssigkeit noch den Geruch des Hydrotropidins zeigt und eine Probe des Destillats sich noch beim Erwärmen trübt; unter diesen Umständen geht so gut wie ausschliesslich die sauerstofffreie Base über (1.5 — 2 g). Wenn die zurückbleibende Lösung noch unverändertes Tropinon enthält, das durch die Reduction von Silberlösung und die Phenylhydrazonbildung nachgewiesen wird, so entfernt man¹⁾ die letzten Antheile des Ketons durch Reduction mit Natriumamalgam in schwach saurer Lösung, weil anderenfalls das sehr schwer lösliche Tropinonpikrat sich dem Tropinopikrat beimengen würde. Nach erneuter Isolirung lässt sich die Base durch Destillation zerlegen in

1. eine Hauptfraction, die unscharf beim Siedepunkt des Tropins übergeht und nicht krystallisirt;
2. einen Nachlauf (fast ebenso viel), der aus wenig ψ -Tropin und höher molekularen syrupösen Producten besteht.

Als wir dann die unreine Tropinfraction, wie oben beschrieben, in das Pikrat verwandelten, erzielten wir nach dem Umkrystallisiren eine Ausbeute von 6.5 g reinem Pikrat und durch Zerlegung desselben sofort krystallinisch erstarrendes Tropin in einer Ausbeute von 25 pCt. der Theorie; indessen bleibt in Folge der unvermeidlichen Verluste die Ausbeute, die gewiss noch gesteigert werden kann, erheblich hinter dem Betrag der überhaupt entstandenen Substanz zurück. Das so erhaltene Tropin liess sich aus Ligroïn oder besser aus einem Gemisch von Toluol und Ligroïn umkrystallisiren und bildete dicke Tafeln vom Schmp. 62°; zur sicheren Bestätigung der Identität ver-

¹⁾ Statt dessen kann man auch vor der Isolirung den geringen Betrag von unangegriffenem Keton beseitigen, indem man die jodwasserstoffsäure Lösung zum Schluss im Wasserbad erhitzt, ev. unter nochmaligem Zusatz einer kleinen Menge Zinkstaub, bis kein Keton mehr nachweisbar ist.

glichen wir auch das goldchlorwasserstoffsäure und platinchlorwasserstoffsäure Salz mit den Angaben von A. Ladenburg¹⁾ und stellten die Uebereinstimmung fest. Das Erstere schmilzt bei 202°, Letzteres bei 198.5°. Zum Unterschied vom entsprechenden ψ -Tropinsalz ist das Platindoppelsalz krystallwasserfrei.

0.2393 g Sbst. (lufttrocken): 0.0676 g Pt.

(C₉H₁₅ON.HCl)₂PtCl₄. Ber. Pt 28.18. Gef. Pt 28.25.

Tropan aus Tropinon.

Während unter den für die Tropinbildung günstigsten Reduktionsbedingungen die Menge der sauerstofffreien Base sich nur auf etwa den fünften Theil der theoretisch möglichen Ausbeute beläuft, lässt sie sich leicht auf's Doppelte steigern, wenn man in etwas verdünnterer Lösung und namentlich unter gelinder Erwärmung arbeitet. Es sei indessen ausdrücklich erwähnt, dass die Bildung des Tropans bei sämmtlichen Versuchen, auch bei -10°, zu beobachten war. Ausserdem entstand die Base ebenfalls, freilich nur in geringer Menge, beim Kochen von Tropinon mit Zinn und concentrirter Salzsäure.

Wir erwärmten die Lösung von 10 g Tropinon in 175 g Jodwasserstoffsäure vom spec. Gewicht 1.70 auf 50° und trugen 20 g Zinkstaub in etwa einer Stunde unter Umrühren mit der Turbine ein; dann wurde die Flüssigkeit im siedenden Wasserbad so lange erhitzt, bis der Zinkstaub gelöst war, was etwa zwei Stunden dauerte. Die beim Erkalten auskrystallisirende Jodzinkdoppelverbindung besteht zum grössten Theil aus dem Salz des Tropans; am zweckmässigsten isolirt man indessen das Amin so, wie im voranstehenden Abschnitt beschrieben, mit Hülfe von Wasserdampf; man gewinnt es auf diesem Wege sogleich frei von den sauerstoffhaltigen Basen. Bei der Destillation ging das Hydrotropidin, das sich in schwefelsaurer Lösung permanganatbeständig erwies, innerhalb weniger Grade über, bei 163—166° (uncorr., der corr. Siedepunkt der Base ist 167°) in einer Ausbeute von 3.6 g (d. i. 40 pCt. der Theorie). Zur Identificirung haben wir das besonders charakteristische platinchlorwasserstoffsäure Salz dargestellt; es stimmte mit dem Salze eines nach der Methode von Ladenburg dargestellten Präparates überein.

Das Platindoppelsalz des Tropans wurde schon von Ladenburg²⁾ beschrieben, der indessen auf die charakteristische Erscheinung der Dimorphie nicht aufmerksam macht; sie unterscheidet sich von der Dimorphie des Tropicinsalzes dadurch, dass die labile Form bei gewöhnlicher Temperatur viel weniger beständig ist. Das in siedendem Wasser sehr leicht, in kaltem mässig lösliche Salz

¹⁾ Diese Berichte 24, 1628.

²⁾ Diese Berichte 16, 1408 und 20, 1648.

scheidet sich aus der warmen Lösung in hell orangeröthen, langen und sehr breiten Nadeln aus, die beim Abkühlen zerfallen und sich rasch in Aggregate annähernd quadratischer, rother Täfelchen verwandeln. Das Salz ist wasserfrei und schmilzt bei 219° unter Zersetzung.

0.2214 g Sbst.: 0.0652 g Pt.

$(C_8H_{15}N.HCl)_2PtCl_4$. Ber. Pt 29.53. Gef. Pt 29.49.

Berichtigungen.

Jahrg. 33, Heft 3, S. 462, zwischen Zeile 21 u. 22 v. o. füge ein: »oder.«.

» 33, » 3, » 492, Z. 14 v. u. lies: »wurden mit einem Mol.-Gew. Furancarbonsäureester gemischt und mit einem . . . « statt: »wurden mit einem . . . «.

» 33, » 3, » 493, » 6 v. o. lies: »1-Phenyl-3-furpyrazolon« statt: »1-Phenyl-3-furyl-pyrazolon«.

» 33, » 3, » 494, » 15 v. o. lies: »Carpelan« statt »Corpelan«.

» 33, » 5, » 796, » 7 v. u. lies: »Secunden« statt »Stunden«.