

V. Synthese des Tropins;

von *Richard Willstätter*.**Theoretischer Theil.**

Im Folgenden wird über die Umwandlung von Tropicidin in ψ -Tropin berichtet. Dadurch ist die Synthese des ψ -Tropins und auch die des Tropins vollständig geworden, da ψ -Tropin sich nach einer Untersuchung von R. Willstätter und F. Iglauner¹⁾ durch Oxydation zu Tropinon und Reduction des Ketons mit Zinkstaub und concentrirter Jodwasserstoffsäure in Tropin überführen lässt.

Die Bildung der beiden Alkamine bedeutet die totale Synthese der Solanaceenalkaloide Atropin, Atropamin und Belladonin, welche Ester des Alkohols Tropin mit Tropasäure und Atropasäure sind und nach A. Ladenburg's²⁾ Untersuchungen aus den Componenten durch Esterificirung dargestellt werden können; die Synthese des Hyoscyamins, das sich nach den letzten Arbeiten von J. Gadamer³⁾ ebenfalls aus inactivem Tropin und aus l-Tropasäure zusammensetzt, ist sehr nahe gerückt. Ein Cocaalkaloïd, das Tropacocain, ist der Ester von ψ -Tropin mit Benzoësäure; da es sich nach C. Liebermann⁴⁾ aus diesen Bestandtheilen leicht zusammensetzen lässt, so ist es gleichfalls auf vollständig synthetischem Wege zugänglich geworden.

Der Weg von der ungesättigten Base zum Alkamin führt über ihre Halogenwasserstoffadditionsproducte. In einer eingehenden Untersuchung hat schon vor zwölf Jahren A. Einhorn⁵⁾ gezeigt, dass Tropicidin beim Erhitzen mit Bromwasserstoff in Eisessiglösung Bromtropanhydrobromid liefert, und zwar

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 1170.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 941 und **13**, 104; diese Annalen **217**, 102.

³⁾ Archiv d. Pharm. **239**, 294.

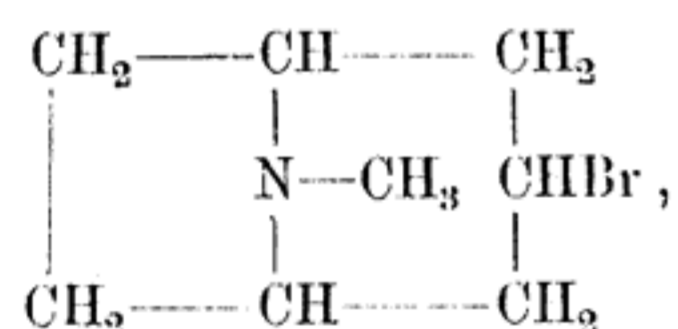
⁴⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **24**, 2336.

⁵⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 2889.

entsteht, abgesehen von einer kleinen Menge der nur vorübergehend gebildeten, leicht löslichen β -Verbindung, glatt das sogenannte α -Bromid, das die geringere Löslichkeit leicht rein darzustellen gestattet. Analog erhielt ich mit concentrirter Jodwasserstoffsäure das Salz des Jodtropans.

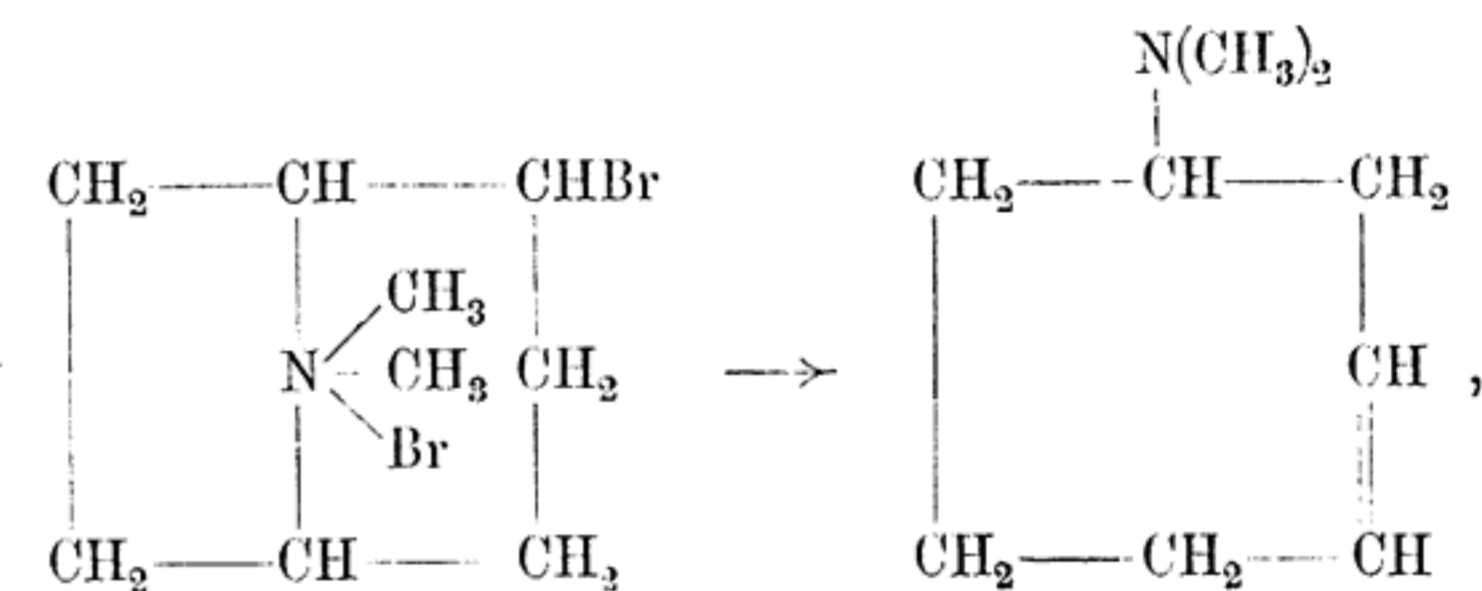
Einhorn hat bereits über Versuche, die mit Rücksicht auf gleichzeitige Arbeiten von Ladenburg abgebrochen wurden, berichtet, darauf hinzielend, die Bromverbindungen in Tropin umzuwandeln. Aus der β -Verbindung entstand bei successiver Behandlung mit essigsauerm Natron und Natronlauge eine ganz geringe Menge einer Base, deren Platinsalz den Schmelzpunkt des Tropinchloroplatinats zeigte, die wichtigere α -Verbindung liess sich durch die nämliche Behandlung nicht in Tropin überführen. Auf Grund dieser Versuche bezweifelte Einhorn, dass in diesem Bromtropan das Bromatom den nämlichen Ort einnimmt wie das Hydroxyl im Tropin.

Dass dies dennoch der Fall, das Bromwasserstoffadditionsproduct des Tropidins also (3)-Bromtropan:

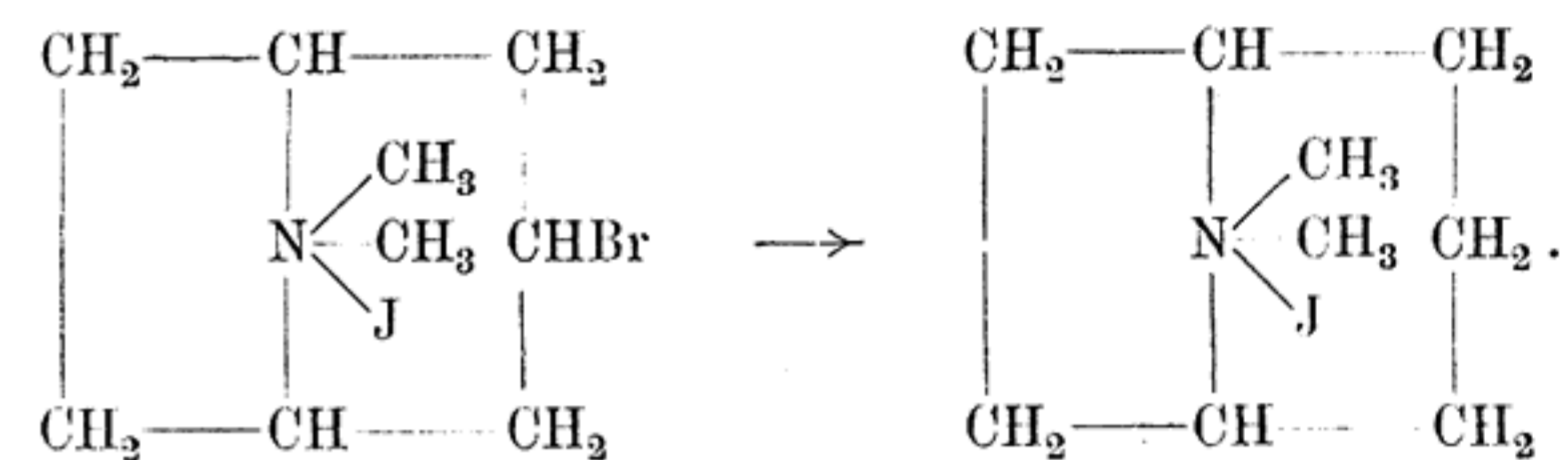


ist, stellte ich für die α -Modification durch den Vergleich ihrer Methylammoniumverbindungen mit den Halogenalkylaten des (2)-Bromtropans⁶⁾ fest, welche aus dem Dibromid von des- Δ^4 -Methyltropan erhalten worden sind. Dabei waren nicht sowohl die Differenzen hinsichtlich der physikalischen Eigenschaften von den in der III. Abhandlung beschriebenen Bromtropanderivaten entscheidend, als vielmehr das verschiedenartige Verhalten bei der Reduction. Die (2)-Bromtropanmethylammoniumsalze werden durch die üblichen Reductionsmittel unter Bildung von Δ^3 -Methyltropan aufgespalten:

⁶⁾ Diese Annalen **317**, 353.



hingegen liefert das Jodmethylat des Tropidinhydrobromids unter denselben Bedingungen Tropanjodmethylat:



Das Tropidinhydrobromid enthält das Halogen in fester und namentlich gegen Alkalien widerstandsfähiger Bindung. Während die Behandlung mit Alkalien, mit Silberoxyd, mit Silbersalzen, mit Acetaten, mit flüssigem Ammoniak und viele andere Versuche zu keiner glatten Umsetzung führten, gelang die Verseifung des Halogenwasserstoffesters, der Ersatz des Broms durch die Hydroxylgruppe beim Erhitzen von Bromtropanhydrobromid mit Wasser, besser von Bromtropan mit verdünnten Mineralsäuren und zwar am geeignetsten mit Schwefelsäure auf über 200°. Dabei entstand neben Tropidin Alkamin und zwar ausschliesslich ψ -Tropin in einer Ausbeute von etwa 24 pC. der Theorie.

Die Umwandlung von Tropidin in Tropin war die letzte und die undankbarste Aufgabe der Synthese des Tropins. Hinsichtlich der Priorität für ihre Lösung hat zwischen Herrn A. Ladenburg⁷⁾ und mir⁸⁾ in den Berichten der chemischen Gesellschaft ein Meinungswechsel begonnen, welcher dazu

⁷⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1159, 2295 und 2538.

⁸⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1870.

Anlass giebt, Herrn Ladenburg's Angaben über die Reaction zu besprechen.

Herr Ladenburg hat im Jahre 1890 zwei Mittheilungen⁹⁾ über die Umwandlung des Tropicidins in Tropin veröffentlicht. Zunächst erhielt er durch Behandlung von Tropicidin mit Bromwasserstoff bei niedrigerer Temperatur eine mit Wasserdämpfen nicht flüchtige Base und fand bei der Analyse ihres Platinsalzes einen auf Tropinplatinat stimmenden Werth. Beim Arbeiten bei höherer Temperatur war die Ausbeute an mit Wasserdampf nicht flüchtiger Base beträchtlich besser; sie destillirte nicht bei constanter Temperatur und zersetzte sich dabei; das Product war bromhaltig. Bei einem weiteren Versuche wurde es mit Silberoxyd behandelt; die entstandene Base lieferte bei der Einwirkung von Tropasäure und Salzsäure eine mydriatisch wirkende Lösung.

Diese Arbeit ergänzte Herr Ladenburg in der zweiten Publication. Er theilte mit, dass er grössere Mengen der aus *Tropicidin und Bromwasserstoff in der Kälte* entstehenden Base dargestellt habe und er schloss aus den Eigenschaften und der Zusammensetzung des Platinats auf ihre Identität mit Tropin.

Hinsichtlich dieser Angaben seien mir zwei Bemerkungen erlaubt.

Tropicidin bleibt beim Behandeln mit Bromwasserstoff in der Kälte, sei es in wässriger oder in Eisessiglösung, bei jahrelanger Einwirkung ebenso wie bei kurzem Stehen quantitativ unverändert. Wenn Herr Ladenburg nach solcher Behandlung Tropin isolirt hat, so war dasselbe schon zuvor im Tropicidin enthalten. Da Tropin sich bei der Destillation mit Tropicidin verflüchtigt, so bedarf es ganz besonderer Vorsicht, um Tropicidin von den darin enthaltenen kleinen Antheilen des Ausgangsmaterials Tropin zu befreien (vergl. experimentellen Theil).

Da Herr Ladenburg die Nichtflüchtigkeit mit Wasserdampf für seine aus Tropicidin erhaltene Base auch in jüngster

⁹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 1780 und 2225.

Zeit als Beweis ihrer Identität mit Tropin betont, so sei darauf aufmerksam gemacht, dass Tropin mit Wasserdampf flüchtig ist; im experimentellen Theile führe ich einen ziffernmässigen Nachweis dafür an.

Ich halte es demnach für erwiesen, dass Herr Ladenburg sich in den citirten Arbeiten hinsichtlich der Umwandlung von Tropicidin in Tropin geirrt hat.

Ein halbes Jahr, nachdem ich in einer vorläufigen Mittheilung¹⁰⁾ mein Verfahren der Ueberführung des Tropicidins in Tropin veröffentlicht hatte, erschien eine neue Arbeit des Herrn Ladenburg¹¹⁾ mit völlig geänderten Angaben über diesen Process. Die Methode besteht nun darin, dass Tropicidinbromhydrat mit rauchender Bromwasserstoffsäure 38—48 Stunden lang auf 35° erwärmt und dass dieses Product dann, mit dem gleichen Gewicht Wasser verdünnt, 24 Stunden auf 160° erhitzt wird. Herr Ladenburg sagt¹²⁾, es seien „also ganz unwesentliche Modificationen“, die er neuerdings gegenüber seinen früheren Versuchsbedingungen eintreten lasse. In diesem Punkte bin ich anderer Ansicht; nach meiner Auffassung hat nämlich Herr Ladenburg das Wesentliche des von mir veröffentlichten Verfahrens für die Umwandlung von Bromtropan in Alkamin adoptirt, nämlich das Erhitzen mit verdünnter Mineralsäure auf höhere Temperatur.

Es erübrigt zu erklären, wodurch Herr Ladenburg zu einem Gemisch von ψ -Tropin und Tropin (die Ausbeute ist leider nicht angegeben) gelangt, während ich ψ -Tropin erhalten habe. Herr Ladenburg addirt Bromwasserstoff vorsichtig bei möglichst niedriger Temperatur. Nun hat, wie oben erwähnt, Herr A. Einhorn¹³⁾ gezeigt, dass bei der Anlagerung von Bromwasserstoff an Tropicidin zwei Additionsproducte entstehen, ein schwerer lösliches (α) vom Schmelzp. 219—220° und eine

¹⁰⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 3163.

¹¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1159.

¹²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 2296, Zeile 15.

¹³⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 2889.

„nur vorübergehend in kleiner Menge gebildete“ leicht lösliche β -Verbindung vom Schmelzp. 113—114°. Für meinen Versuch diente die in einheitlicher Form isolirte α -Verbindung; unter den von Herrn Ladenburg gewählten Bedingungen entsteht hingegen wahrscheinlich ein Gemenge der beiden Modificationen, welche den cis-trans-isomeren Alkaminen entsprechen. In diesem Punkte bringt Herrn Ladenburg's Arbeit eine willkommene Ergänzung meines Versuches.

Experimenteller Theil.

Darstellung von Tropidin.

Das nach der Methode von A. Ladenburg¹⁴⁾ durch Erhitzen von Tropin mit Eisessig-Schwefelsäure dargestellte Tropidin zeigt keinen scharfen Siedepunkt und enthält auch nach wiederholtem Fractioniren noch Tropin beigemengt, welches sich leicht mit der niedriger siedenden Base verflüchtigt. Der Nachweis der Verunreinigung gelingt mit Hülfe der Benzaldehydreaction des Tropinons.

Die zweimal sorgfältig fractionirte Base wurde mit dem 20fachen Gewicht Wasser verdünnt und mit Wasserdampf so lange destillirt, bis die heisse Flüssigkeit klar geworden; sie zeigte dann natürlich noch stark alkalische Reaction. Nun wurde mit einem Ueberschusse von Beckmann'scher Chromsäuremischung zehn Minuten lang auf 50—60° erwärmt, abgekühlt, die Flüssigkeit mit sehr viel festem Aetznatron versetzt und abermals mit Wasserdampf destillirt. Aus dem nunmehr übergehenden alkalischen Destillate liess sich direct durch Versetzen mit Benzaldehyd etwas Natronlauge und so viel Alkohol, dass eine klare Lösung gebildet war, das charakteristische Dibenzaltropinon abscheiden.

Die ungesättigte Base lässt sich vom Tropin durch mehrmalige fractionirte Wasserdampfdestillation aus verdünnter wäss-

¹⁴⁾ Diese Annalen **217**, 117.

riger Lösung befreien. Das für die folgenden Versuche angewandte Tropidin ist nach zweimaligem fractionirtem Destilliren dreimal folgender Behandlung unterworfen worden: Die Base wurde mit 25 Gewichtstheilen Wasser verdünnt und mit einem raschen Strome von Wasserdampf unvollständig übergetrieben, so dass die Destillation stets abgebrochen wurde, während noch eine beträchtliche Oelschicht auf dem heissen Wasser bemerkbar war.

Die Prüfung von 20 g derart gereinigter Base liess keine Beimengung von Tropin erkennen, während eine ganz gleiche Probe, mit 0,1 g Tropin versetzt, eine deutliche Krystallisation von Dibenzaltropinon lieferte.

Additionsversuche in der Kälte.

Tropidinbromhydrat addirt in der Kälte weder in wässriger noch in Eisessiglösung Bromwasserstoff; von zahlreichen Versuchen seien hier zwei angeführt:

40 g Tropidin wurden unter guter Kühlung langsam in 200 g concentrirter wässriger Bromwasserstoffsäure eingetropft; nachdem die Flüssigkeit mehr als ein Jahr lang im Keller aufbewahrt worden, neutralisirte ich sie und versetzte mit einem grossen Ueberschusse von concentrirter Natronlauge; dies geschah unter sorgfältiger Kühlung, damit etwa gebildetes Bromtropin nicht zersetzt werden konnte. Die durch Extraction mit Aether isolirte Base war bromfrei; die eine Hälfte derselben wurde destillirt, wobei sie den unveränderten Siedepunkt des Tropidins zeigte, die andere Hälfte wurde nach dem oben angegebenen Verfahren auf Alkamin geprüft. Es entstand keine Spur Dibenzaltropinon.

10 g trocknes Tropidinbromhydrat wurden in 50 g bei 0° gesättigter Eisessig-Bromwasserstoffsäure aufgelöst; die Flüssigkeit blieb drei Monate lang stehen; bei der Isolirung ergab sich dasselbe Resultat wie bei dem ersten Versuche.

Ebensowenig wird Tropidin durch anhaltendes Kochen mit starker Schwefelsäure (1 Vol. H₂SO₄: 1 oder 1/2 Vol. H₂O) oder mit

Alkalilauge verändert. Es vermag auch nicht Chlorwasserstoff zu addiren, wenn man denselben über das auf 150° erhitzte trockne Chlorhydrat leitet.

Jodtropanhydrojodid, $C_8H_{14}NJ.HJ$.

Durch Erhitzen von Tropin mit rauchender Jodwasserstoffsäure und Phosphor auf 140° stellte A. Ladenburg¹⁵⁾ ein Hydrotropinjodür vom Schmelzp. 115°¹⁶⁾ dar, dem er zuerst die Zusammensetzung $C_8H_{17}NJ_2$ und später¹⁷⁾ die Formel $C_8H_{14}NJ.HJ$ zuschrieb. Eine ebenso zusammengesetzte Verbindung mit anderen Eigenschaften erhielt ich durch Anlagerung von Jodwasserstoff an Tropidin.

Die Base wurde mit dem sechsfachen Gewicht Jodwasserstoffsäure von der Dichte 2,0 im Einschlussrohre 24 Stunden lang im Wasserbade erhitzt; beim Verdünnen mit Wasser gab dann die Flüssigkeit, am besten nach dem Verjagen der Hauptmenge überschüssigen Jodwasserstoffs, einen krystallinischen Niederschlag, der durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Wasser, anfangs unter Zusatz von ein wenig schwefliger Säure, gereinigt wurde.

In heissem Wasser ist das Salz sehr leicht, in kaltem sehr schwer löslich, beim Abkühlen der concentrirten Lösung fällt es oft als schweres Oel aus, das beim Impfen mit einem Kryställchen momentan erstarrt. Das Jodid bildet wasserfreie, farblose, stark lichtbrechende Tafeln von annähernd quadratischem Umriss, es schmilzt bei 197° unter Zersetzung.

0,2554 g gaben 0,3157 AgJ (nach Carius).

	Berechnet für	Gefunden
	$C_8H_{15}NJ_2$	
J	66,96	66,79

¹⁵⁾ Diese Annalen **217**, 123.

¹⁶⁾ A. F. P. van Son findet den Schmelzpunkt des so dargestellten Jodids bei 205—206° (Chem. Centralbl. 1898, II, 665).

¹⁷⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, 1408.

Alkalien scheiden aus dem jodwasserstoffsäuren Salze das Monojodtropin als schweres, stark lichtbrechendes, wasserunlösliches Oel von stark alkalischer Reaction ab; es ist in Aether löslich und erfährt beim Erhitzen leicht Zersetzung.

(α)-Bromtropanhydrobromid, $C_8H_{14}NBr.HBr$.

Das Bromwasserstoffadditionsproduct wurde nach dem Verfahren von A. Einhorn¹⁸⁾ gewonnen. Es ist zweckmässig, entweder von bromwasserstoffsäurem Tropidin auszugehen oder die Einschlussröhren zuerst mit der Eisessig-Bromwasserstoffsäure zu beschicken, diese vorsichtig unter Kühlung mit der Base zu überschichten und erst nach dem Schliessen der Röhren langsam die beiden Schichten zu vermischen. Ich wandte für 100 g Tropidin 550 g bei 0° gesättigten Eisessig-Bromwasserstoff an und fand es für die Ausbeute vortheilhaft, die Einschlussröhren etwa 80 Stunden lang im siedenden Wasserbade zu erhitzen. Zur Isolirung des Reactionsproductes wurde die Flüssigkeit auf dem Wasserbade stark eingeengt und mit absolutem Alkohol vermischt; die erste Ausscheidung von 177,5 g bestand aus reinem, Laugenportionen von zusammen 19,5 g aus annähernd reinem Bromtropansalze, dann war in den Mutterlaugen nur noch bromwasserstoffsäures Tropidin enthalten mit wenig Hydrobromverbindung verunreinigt. Die Ausbeute betrug also circa 85 pC. der theoretisch berechneten.

Das Bromtropanhydrobromid krystallisirt aus Alkohol, worin es bei Siedetemperatur ziemlich leicht, in der Kälte schwer löslich ist, in meist undeutlich ausgebildeten, mitunter rechteckigen Blättern, aus concentrirter wässriger Lösung in derben Prismen mit domatischen Endflächen. Es ist luftbeständig und frei von Krystallwasser; den Schmelz- und Zersetzungspunkt fand ich bei 213° (uncorrigirt), während Einhorn ihn bei 219—220° beobachtete. Die Reinheit der für die Gewinnung von ψ -Tropin dienenden Präparate wurde durch die Analyse bestätigt.

¹⁸⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 2889.

I. 0,1498 g gaben 0,1966 AgBr (nach Carius).

II. 0,1733 g „ 0,2272 AgBr (nach Carius).

	Berechnet für C ₈ H ₁₄ NBr.HBr	Gefunden	
		I.	II.
Br	56,09	55,85	55,79

Das Verhalten des Additionsproductes gegen zahlreiche Reagentien wurde in der Absicht untersucht, eine Substitution des Halogens durch Hydroxyl zu bewirken; von den erfolglosen Versuchen sei nur zur Charakterisirung des Tropidinhydrobromids (Jodtropin verhält sich ganz ähnlich) Weniges erwähnt.

Beim Erwärmen mit Schwefelsäure (1 Vol. H₂SO₄ : 1 Vol. H₂O) im Wasserbade behält die Verbindung ihr Brom.

Bei der Behandlung mit granulirtem Aetznatron oder mit alkoholischer Natronlauge bei Wasserbadtemperatur, beim Erwärmen in ätherischer Lösung mit Natriumäthylat bleibt Bromtropin zum Theil unverändert, zum Theil entsteht Tropidin. Ebenso, aber noch schwächer und unter gleichzeitiger Verharzung, verläuft die Einwirkung von Natriumbicarbonat bei wochenlangem Digeriren.

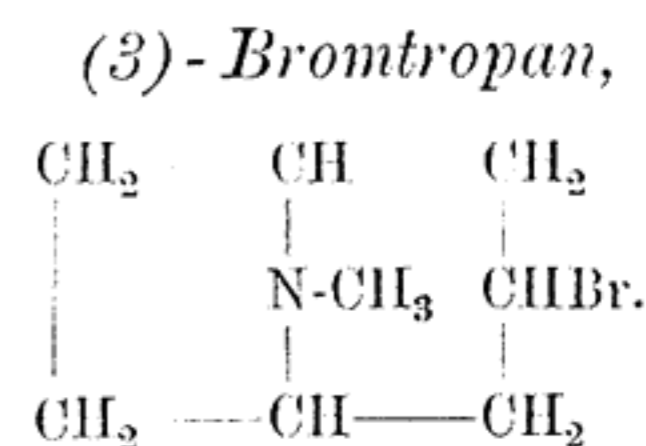
Wasserfreies, flüssiges Ammoniak¹⁹⁾ lieferte bei fünftägiger Einwirkung im Rohre Tropidin neben viel unveränderter Ausgangssubstanz.

Mit Silberoxyd, dessen Einwirkung nicht genügend aufgeklärt ist, entstehen ausser Tropidin noch andere ungesättigte und hochsiedende Producte.

Silberacetat in Eisessig und Kaliumacetat in alkoholischer Lösung reagirt mit Bromtropin in der Kälte nur sehr wenig, beim Erhitzen entstand neben viel Tropidin das Acetylderivat

¹⁹⁾ Es war beabsichtigt, Tropylamin darzustellen, um dieses mit salpetriger Säure in die Oxybase überzuführen. Während ich gemeinsam mit W. Müller (Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 2664) bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf Isotropylamin nur Tropidin erhielt, konnte ich selbst bei Anwendung einer kleinen Menge von Tropylamin und *ψ*-Tropylamin bei vorsichtigster Behandlung mit salpetriger Säure in der Kälte mit Hilfe der Ueberführung in Dibenzaltropinon die Bildung von Alkamin nachweisen.

einer gegen Permanganat gänzlich unbeständigen, also ungesättigten Verbindung.



Aus der Lösung des bromwasserstoffsäuren Salzes wird die bromirte Base durch ätzende und kohlen-saure Alkalien und Ammoniak als farbloses, schweres Oel ausgefällt; man beobachtet dabei, dass die Abscheidung nicht schon durch die ersten Antheile von Alkali bewirkt wird, sondern dass sie erst beginnt, wenn der Bromwasserstoff des Salzes etwa zur Hälfte neutralisirt ist. Man isolirt die Verbindung durch Aufnehmen mit Aether, Trocknen der Lösung mit geglühtem Natriumsulfat und durch vorsichtiges Abdampfen des Aethers unter vermindertem Druck und erhält sie durch Destillation im Vacuum vollkommen rein.

Die ganze Menge geht unter 17,5 mm Druck constant bei 109—109,5° (Quecksilber im Dampf bis 70°, Oelbad 120°) über; das specifische Gewicht wurde gefunden $d_4^{15\frac{3}{4}} = 1,3682$.

I. 0,3106 g gaben 0,2841 AgBr (nach Carius).

II. 0,1961 g „ 12,9 ccm Stickgas bei 18,5° und 720 mm Druck.

	Berechnet für C ₈ H ₁₄ NBr	Gefunden	
		I.	II.
Br	39,17	38,93	—
N	6,88	—	7,17

Bei einem Titrationsversuche wurden 0,2392 g Base mit 10 ccm Wasser geschüttelt; während für die Neutralisation 11,7 ccm $\frac{1}{10}$ n-Säure berechnet sind, entstand beim Zusatz von 5,5—6 ccm $\frac{1}{10}$ n-Schwefelsäure eine klare Lösung und nach 6 ccm trat deutliche Röthung von Lackmus ein. Das Resultat stimmt für das basische Salz (C₈H₁₄NBr)₄H₂SO₄.

Das Bromtropin bildet ein leichtbewegliches, stark lichtbrechendes Oel, das in concentrirtem Zustande fast geruchlos

ist, in der Verdünnung stark narkotisch und süßlich riecht, besonders intensiv und widerlich bei der Verflüchtigung mit Wasserdampf. In Wasser ist es sehr schwer löslich und die kalt gesättigte Lösung trübt sich beim Erhitzen milchig. Reine Präparate liessen sich in zugeschmolzenen Glasröhren unverändert aufbewahren, hingegen bildeten sich bei Luftzutritt in der Flüssigkeit parallelogrammförmige Täfelchen von bromwasserstoffsäurem Salz.

Die Einheitlichkeit der Verbindung erwies sich bei der Untersuchung ihrer gut krystallisirenden Salze²⁰⁾.

Chloroplatinat des Bromtropans. Die salzsaure Lösung der Base giebt mit Platinchlorid einen voluminösen, hellziegelrothen Niederschlag, der sich aus Wasser umkrystallisiren lässt. Er löst sich darin ziemlich schwer bei Siedetemperatur und krystallisirt beim Erkalten in sehr langen, dünnen Prismen, welche recht lebhaften Glanz zeigen. Das Platinat enthält kein Krystallwasser; es schmilzt bei 210—211° unter Zersetzung, welche schon bei 180° beginnt.

0,2002 g gaben 0,0480 Pt.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{16}H_{30}N_2Br_2Cl_6Pt$	
Pt	23,82	23,98

Chloraurat. Eine flockig-krystallinische Fällung, welche in siedendem Wasser ziemlich leicht, sehr schwer in kaltem löslich ist und sich aus der heissen Lösung in schmalen, lanzettförmigen Krystallblättchen von goldgelber Farbe abscheidet.

In Alkohol ist das Golddoppelsalz in der Wärme leicht, in der Kälte schwer löslich; es krystallisirt daraus in Prismen. Schmelzp. 157—158°.

²⁰⁾ A. F. P. van Son hat in einer Mittheilung (Nederl. Tijdschr. Pharm. **10**, 242), welche nur im Referat zugänglich ist, das Platinat und Aurat bereits erwähnt und für ersteres 218—220°, für das letztere 170° als Schmelzpunkt angegeben; er bezeichnet beide Salze irrthümlich als leicht löslich in Wasser.

0,1550 g²¹⁾ gaben 0,0565 Au.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_8H_{15}NBrCl_4Au$	
Au	36,24	36,45

(3-) *Bromtropanmethylanmoniumverbindungen.*

Der Vergleich der Methylanmoniumsalze des Bromtropans mit den in den früheren Abhandlungen²²⁾ beschriebenen isomeren Substanzen, in denen das Brom an C² gebunden ist, besonders hinsichtlich des Verhaltens gegen Reductionsmittel, diente dazu den Ort des Bromatoms zu bestimmen.

Jodmethylat, C₇H₁₁BrN.(CH₃)₂J. Bromtropan verbindet sich in ätherischer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur träge mit Jodmethyl. Das Additionsproduct lässt sich aus Alkohol, worin es sich bei Siedetemperatur schwer, in der Kälte sehr schwer löst, oder aus Wasser umkrystallisiren. In diesem ist es in der Hitze leicht, in der Kälte schwer löslich (in circa 100 Theilen). Es bildet Parallelaggregate farbloser, derber Prismen.

0,2818 g gaben 0,1899 AgJ (direct gefällt).

	Berechnet für	Gefunden
	$C_9H_{17}NBrJ$	
J	36,66	36,41

Das Jodmethylat erleidet zum Unterschiede von seinem Stellungsisomeren bei der Einwirkung von Reductionsmitteln keine Aufspaltung des bicyklischen Systems, sondern es wird beispielsweise durch Behandeln mit Zinkgranalien und Schwefelsäure mit guter Ausbeute in Tropanmethylanmoniumjodid übergeführt.

Bromtropanmethylanmoniumbromid. Bei der Einwirkung von überschüssigem Brommethyl in ätherischer Lösung auf die bromirte Base entsteht langsam das Ammoniumsalz, das sich in Wasser spielend leicht, in siedendem Alkohol ziemlich leicht, in kaltem recht schwer löst. Es krystallisirt aus weingeistiger Lösung in farblosen Prismen und langen, schmalen Blättchen.

²¹⁾ Ueber Schwefelsäure getrocknet.

²²⁾ Diese Annalen **317**, 297, 353, 364.

0,1682 g gaben 0,2106 AgBr (nach Carius).

	Berechnet für	Gefunden
	$C_9H_{17}NBr_2$	
Br	53,46	53,28

Aus sehr concentrirter Lösung wird das Brommethylat durch Natronlauge unverändert ausgefällt, beim Kochen der alkalischen Flüssigkeit bildet sich Tropidinjodmethylat. Gegen Reductionsmittel verhält sich das Methylammoniumbromid ebenso wie das Jodid.

Das *Chloroplatinat* des Bromtropanmethylammoniumchlorids stellt einen flockigen, gelben Niederschlag dar, der in siedendem Wasser ziemlich leicht, in warmem schon viel schwerer, in kaltem sehr schwer löslich ist und aus der heissen Lösung sehr schön in feinen, langen Prismen von orangerother Farbe krystallisirt. Das Platinsalz schmilzt bei 247—248° unter Aufschäumen.

I. 0,2315 g gaben 0,0533 Pt.

II. 0,2256 g „ 0,0524 Pt.

	Berechnet für	Gefunden	
	$C_{18}H_{34}N_2Br_2Cl_6Pt$	I.	II.
Pt	23,03	23,02	23,23

*Umwandlung von Bromtropan in ψ -Tropin*²³⁾.

Es gelingt, die bromirte Base in das entsprechende Alkamin überzuführen durch Erhitzen im Einschlussrohre auf 200° mit Wasser und wässrigen Lösungen von Salzen, namentlich eines sauren Salzes, noch besser durch Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren. Die besten Ausbeuten von ψ -Tropin erhielt ich bei Anwendung verdünnter Schwefelsäure.

Für alle Versuche diente wiederholt umkrystallisirtes Bromtropanhydrobromid von controlirter Reinheit oder das daraus isolirte Bromamin.

²³⁾ Die Versuche sind im Juli 1901 abgeschlossen worden; das hier mitgetheilte Verfahren der Darstellung von ψ -Tropin aus Tropidin ist durch das D. R. P. 133564 vom 27. Juli 1901 geschützt worden.

Der Röhreninhalt wurde alkalisch gemacht und zur Entfernung des gebildeten Tropidins und der häufig noch beigemengten bromirten Base mit Wasserdampf so lange destillirt, als das Destillat stark alkalisch reagirte. Dann filtrirte man die rückständige Lösung, sättigte sie mit Aetzkali und isolirte das Alkamin durch Ausäthern. Dasselbe war bei den folgenden Versuchen in Wasser auch in der Hitze klar löslich und gegen Permanganat in schwefelsaurer Lösung momentan beständig. Bei den Vorversuchen bestimmte ich die Ausbeute entweder durch Abscheiden in Form des krystallinischen Pikrats, welches indessen öfters nur mit erheblichem Verlust von öligen Beimengungen getrennt werden konnte, oder durch Oxydation zum Aminoketon und Ueberführung in Dibenzaltropinon; das letztere wurde im rohen Zustande, mit verdünntem Weingeist gewaschen, und getrocknet, gewogen. Natürlich führten diese Bestimmungen in Folge der unvermeidlichen Verluste (z. B. bei der Oxydation von ψ -Tropin zu Tropinon) zu Minimalwerthen für die Ausbeuten.

1) 4 g bromwasserstoffsäures Salz, mit 12 g Wasser auf 150° erhitzt, gaben kein Alkamin, auf 250° eine Stunde erhitzt, eine eben mit der Benzalverbindung nachweisbare Menge.

10 g Bromhydrat lieferten mit 30 g Wasser sechs Stunden auf 200—250° erhitzt, 0,5 g Dibenzaltropinon d. i. 4,5 pC. der Theorie (unrein).

2) Bei 20 stündigem Erhitzen mit der zehnfachen Menge zehnprocentiger Bromwasserstoffsäure (ein grosser Theil der Base behielt dabei sein Halogen) am Rückflusskühler und bei acht Stunden langem Erhitzen im Rohre auf 120—150° vermochte ich nur spurenweise Bildung von Alkamin festzustellen und dieses nicht rein zu isoliren.

Aus 10 g bromwasserstoffsäurem Salz wurde nach sechsstündigem Erhitzen mit 30 g zehnprocentiger Bromwasserstoffsäure auf 220—250° (im Einschlussrohre war eine grosse Menge Theer ausgeschieden) eine gerade noch nachweisbare Menge Alkamin erhalten. Dagegen lieferten 10 g Bromhydrat

mit 40 g 25 procentiger Bromwasserstoffsäure fünf Stunden auf 200° und vier Stunden auf 220° erhitzt, 0,7 g rohes Alkamin, daraus 0,9 g ψ -Tropin pikrat, d. i. 7 pC. der Theorie.

3) Aus 20 g Monobromtropin erhielt ich bei fünfstündigem Erhitzen mit 100 g 20 procentiger Salzsäure auf 200—225° 2 g rohes Alkamin, daraus nur 2,6 g Dibenzaltropinon, d. i. 8,5 pC. der Theorie.

4) 10 g jodwasserstoffsäures Jodtropin lieferten beim Erhitzen mit 20 procentiger Salzsäure auf 180—200° sehr unreines (gegen Permanganat unbeständiges, in der Hitze nicht klar lösliches) Alkamin und daraus nur wenige Kryställchen des Dibenzalderivates.

5) 4 g bromwasserstoffsäures Salz gaben mit einer fünfprocentigen Lösung von Natriumsulfat auf 210° erhitzt und wie oben verarbeitet Dibenzaltropinon, für die Schmelzpunktsbestimmung ausreichend.

6) Aus 3 g bromirter Base wurde nach fünfstündigem Erhitzen mit einer zehnprocentigen Lösung von Natriumbisulfat trotz relativ sehr grossen Verlustes beim Isoliren 0,4 g Dibenzaltropinon gewonnen, d. i. gegen 10 pC. der Theorie.

7) *Versuche mit Schwefelsäure.* 10 g Bromhydrat wurden in freies Bromtropin übergeführt und dieses mit 33 g zehnprocentiger Schwefelsäure zwei Stunden (vom Erreichen der Temperatur an) auf 180—200° erhitzt; ich isolirte 1,3 g rohes Alkamin und daraus 1,3 g ψ -Tropin pikrat, d. i. 10 pC. der Theorie.

20 g Monobromtropin, mit 120 g zehnprocentiger Schwefelsäure drei Stunden auf 200—210° erhitzt, lieferten 4,75 g krystallinisches, aber noch unreines Alkamin; die Hälfte davon in Dibenzaltropinon umgewandelt, lieferte 4 g, d. i. 26 pC. der Theorie.

50 g bromwasserstoffsäures Tropidinhydrobomid wurden mit 200 g 12 procentiger Schwefelsäure im Einschlussrohre rasch auf 205° erhitzt und vier Stunden bei 205—215° erhalten. Der Röhreninhalt war bräunlich gefärbt, enthielt etwas Harz

und besass widerlichen Geruch nach Schwefelverbindungen; er wurde neutralisirt und mit festem Aetznatron bis zur Sättigung versetzt. Das ölig ausgeschiedene Basengemenge, durch sechsmalige Extraction mit Aether und Eindampfen der ätherischen Lösung isolirt, war halogenfrei. Zur Trennung von ψ -Tropin und Tropidin wurde das Gemisch mit der zehnfachen Menge Wasser übergossen und bis zum Nachlassen der alkalischen Reaction mit Wasserdampf destillirt; dabei ging nicht ganz reines Tropidin über, das als salzsaures Salz zurückgewonnen (16,9 g) und mit Hilfe seines Chloroplatinats identificirt wurde. Die vom Tropidin befreite Lösung gab, mit Pikrinsäure versetzt²⁴⁾ und auf dem Wasserbade eingengt, 20,8 g rohes ψ -Tropin pikrat, welches einmal aus wenig Wasser umkrystallisirt wurde. Das aus dem Pikrat aufs neue isolirte Alkamin ging bei der Destillation fast vollständig bei 240—241° (corrigirt) über und krystallisirte dann aus der heissen Lösung in Ligroin bei langsamem Abkühlen in prächtigen, rhombischen Prismen mit Pyramidenflächen; der Schmelzpunkt lag scharf bei 108—109°.

Bei directem Vergleich mit einem Präparate von ψ -Tropin aus Tropinon ergab sich vollkommene Uebereinstimmung. Die Ausbeute an destillirter reiner Base betrug 6 g, d. i. 24 pC. der berechneten Menge.

0,1958 g gaben 0,4863 CO₂ und 0,1879 H₂O.

	Berechnet für C ₈ H ₁₅ ON	Gefunden
C	67,99	67,74
H	10,73	10,76

Unter den bei dieser Methode gegebenen Versuchsbedingungen bleibt, wie durch besondere Versuche festgestellt wurde, sowohl ψ -Tropin wie Tropidin unverändert; letzteres liefert beim Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren keine Spur von Alkamin.

²⁴⁾ Dabei entstand eine milchige Trübung, die durch stundenlanges Schütteln mit spanischer Klärerde und wiederholte Filtration durch gehärtete Filter beseitigt werden musste.

In dem bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf Bromtropan gebildeten ungereinigten Alkamin liess sich keine Beimengung von Tropin auffinden; für das Fehlen dieses Isomeren waren das Verhalten der Reactionsproducte bei der Wasserdampfdestillation und die Eigenschaften des ungemein charakteristischen Pikrats beweisend.

Verhalten von Tropin und ψ -Tropin gegen Wasserdampf.

Die beiden cis-trans-isomeren Aminoalkohole verhalten sich merkwürdig verschieden bei der Destillation mit Wasserdampf. Tropin verflüchtigt sich dabei, wenn auch langsam, ψ -Tropin hingegen, wenn es rein ist, nicht im mindesten. Liegen Gemische beider Alkamine vor, selbst mit geringen Antheilen von Tropin, so verflüchtigen sich beide gemengt, bis schliesslich fast reines ψ -Tropin zurückbleibt.

Annähernd quantitativ lässt sich diese Erscheinung durch Titration mit Phenolphthalein als Indicator verfolgen; der Umschlag ist freilich nicht scharf und die zur Titration erforderliche Menge der Säure ist von der Concentration etwas abhängig und beträgt nur etwa $\frac{5}{6}$ — $\frac{9}{10}$ der theoretisch berechneten; so werden z. B. 0,1823 g ψ -Tropin, in 250 Theilen Wasser gelöst, von 11,8—12,0 ccm $\frac{1}{10}$ n-Schwefelsäure neutralisirt, während 12,9 ccm berechnet sind.

1) 2 g ψ -Tropin, in 20 g Wasser gelöst, gaben an Wasserdampf keine Spur der Base ab.

2) 10 g Tropin wurden in 100 g Wasser gelöst; 5036 ccm Wasserdampfdestillat wurden in 12 Fractionen aufgefangen und erforderten zur Neutralisation 52,6 ccm n-Schwefelsäure, weitere 2907 ccm in drei Fractionen 3,5 ccm Säure; dann reagirte das Uebergehende nicht mehr merklich alkalisch; die hinterbleibende Lösung, 172 ccm, erforderte zur Neutralisation 3,6 ccm n-Säure. (Im Ganzen verbraucht 59,7 ccm statt 70,9.)

3) 8 g ψ -Tropin und 2 g Tropin in 100 g Wasser gelöst; neun Portionen des Destillates von zusammen 7736 ccm wurden durch 40,1 ccm, weitere drei Fractionen von 4412 ccm

durch 4,3 ccm und die hinterbleibende Lösung, circa 100 ccm betragend, durch 11,3 ccm n-Schwefelsäure neutralisirt. (Im Ganzen verbraucht 55,7 ccm statt 70,9.) Bei der Umwandlung in das Pikrat zeigte es sich, dass schliesslich fast reines ψ -Tropin zurückgeblieben war, indessen nur ungefähr 20 pC. der angewandten Menge.

Da nun das aus Bromtropan gewonnene rohe Alkamin nach Entfernung des Tropicidins ein neutral oder nur ganz schwach alkalisch reagirendes Destillat liefert, so ist Tropin nicht darin enthalten.

Pikrat des ψ -Tropins.

Den Angaben von R. Willstätter und F. Iglaucr²⁵⁾ über das Pikrat ist nachzutragen, dass dasselbe eine äusserst charakteristische Dimorphie zeigt, und zwar nur dann, wenn es aus absolut reinem ψ -Tropin bereitet oder durch sehr häufiges Umkrystallisiren (unter Verwerfung der schwerer löslichen Antheile) gereinigt worden ist. Das Salz ist daher zur Erkennung von ψ -Tropin und Prüfung auf Reinheit besonders geeignet; das aus Bromtropan gewonnene ψ -Tropinpikrat stimmte, allerdings gewöhnlich erst nach zwei- bis dreimaligem Umkrystallisiren, mit einem Vergleichspräparate vollkommen überein.

Das Pikrat krystallisirt in langen, feinen Nadeln, welche vielfach haar- oder federartig gebogen und gespalten sind; nach mehreren Stunden verschwinden die Nadeln in der Flüssigkeit und man beobachtet nur noch undeutliche, kurze Prismen, schliesslich, wenn die Umwandlung vollständig geworden, bildet die Verbindung matte, undurchsichtige Aggregate von schlecht ausgebildeten, rundlichen und säulenförmigen Kryställchen. Das Salz beginnt bei 245° sich dunkel zu färben und schmilzt bei 257—258° unter Zersetzung. Für die Analyse diente ein aus Bromtropan gewonnenes Präparat.

0,2008 g gaben 27,9 ccm Stickgas bei 12,5° und 714 mm Druck.

²⁵⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 1173.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{14}H_{18}NO_8N_4$	
N	15,16	15,45

Eine Methode, mit Hülfe der Pikrate Tropin und ψ -Tropin zu trennen, habe ich gemeinsam mit F. Iglauer²⁶⁾ veröffentlicht. Herr A. Ladenburg²⁷⁾ erwähnte vor kurzem, er habe sich bei einem Versuche (für den eine etwas höher als Tropin siedende Base angewandt worden sei) überzeugt, dass meine Trennungsmethode kein reines Tropin liefere. Herr Ladenburg ist darin im Irrthum; man erhält nach der genau angegebenen Methode absolut reines Tropin, wenn man der Vorschrift gemäss von einem an Tropin reichen Gemenge der cis-trans-isomeren Alkamine ausgeht.

²⁶⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 1172.

²⁷⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1161.
