

932. Erwin Gmelin:

Über d/l-Norscopolamin.

(Aus dem Alkaloid-Laboratorium der Firma C. H. Boehringer Sohn,
Ingelheim am Rhein.)

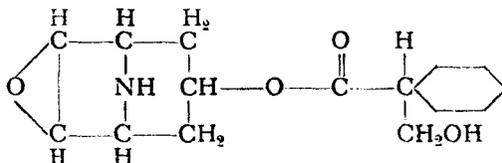
Eingegangen am 8. November 1940.

Von den das Scopolamin in *Datura Metel* begleitenden Nebenalkaloiden sind Hyoscyamin, Atropin, Norhyoscyamin und Noratropin seit langem festgestellt. Die fraktionierte Aufarbeitung von Laugen der Scopolaminfabrikation hat zunächst Meteloidin in geringer Menge auffinden lassen. Dies ist insofern nicht ganz ohne Interesse, als dieses Alkaloid bislang nur in *Datura meteloides* aufgefunden worden ist¹⁾.

Die weitere Fraktionierung führte schließlich zu einem neuen Alkaloid, das sich aus feuchter ätherischer Lösung nach mehrstündigem Stehen in silberglänzenden Kristallfiltern ausschied.

Die Base kristallisiert in farblosen Prismen, welche 1 Mol Kristallwasser enthalten, das äußerst zäh festsetzt. Aus Azeton umkristallisiert und 8 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet, schmilzt sie bei 101 bis 103°. Sie ist optisch inaktiv und hat den Charakter einer schwachen Base. In Alkohol, Chloroform und Essigester ist sie leicht, in Azeton ziemlich leicht, in Wasser, Benzol und Äther schwer löslich und kann aus diesen drei Lösungsmitteln umkristallisiert werden.

Auf Grund folgender Untersuchungen konnte sie einwandfrei als das bisher noch nicht bekannte d/l-Norscopolamin



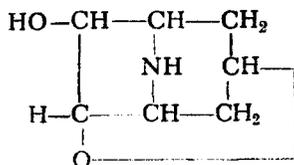
identifiziert werden. Die Frage, ob Norscopolamin in dieser inaktiven oder in der linksdrehenden Form im Drogenmaterial vorliegt, bleibt vor der Hand offen; denn es ist wohl anzunehmen, daß es gegen Alkali ähnlich empfindlich ist wie das Scopolamin selbst.

1. Hydrolytische Spaltung.

Die in solchen Fällen sonst übliche Spaltung mit Barytwasser wurde durch diejenige mit kochendem Wasser ersetzt, weil man auf diese Weise zu reineren Produkten gelangt. Als sauren Anteil erhält man d/l-Tropasäure vom Schmp. 117° bis 118°, als basischen Anteil

¹⁾ Pyman und Reynolds, J. Amer. chem. Soc. 93, 2077 (1908).

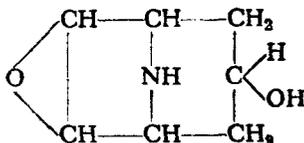
einen Körper, der, durch Sublimation gereinigt, bei 205° schmilzt. Diesen Schmelzpunkt besitzt nun laut mehrfachen Literaturangaben das Norscopolin:



E. Schmidt²⁾, W. Luboldt³⁾ und später K. Heß und Mitarbeiter⁴⁾ haben es durch oxydative Entmethylierung des Scopolins erhalten.

Daß es sich in unserem Falle in der Tat um Norscopolin handelt, ging weiterhin aus dem Schmelzpunkt seines Goldchloriddoppelsalzes hervor, der bei 242° lag⁵⁾.

Der naheliegende Wiederaufbau des Norscopolamins aus Norscopolin und Tropasäure nach dem Muster der Ladenburgschen Atropinsynthese ist nicht unternommen worden. Er hätte auch ebensowenig zum Erfolg geführt, wie der entsprechende Versuch, Scopolamin aus Scopolin und Tropasäure zu synthetisieren, den Luboldt unternahm. Dies hat nichts Überraschendes, seitdem wir aus den Arbeiten von Willstätter und Berner⁶⁾ wissen, daß im Scopolamin als basischer Anteil nicht der Scopolin-, sondern der Scopintyp vorliegt,



der anscheinend nicht mehr zu regenerieren ist.

2. Erschöpfende Methylierung.

Die erschöpfende Methylierung des neuen Alkaloids mit Methylbromid führte zum d/l-Scopolaminbrommethylyat vom Schmp. 216° bis 217°⁷⁾. Der aus dem d/l-Scopolamin entsprechend dargestellte Körper hatte den gleichen Schmelzpunkt. Die Mischprobe zwischen beiden Körpern gab keine Depression. Es kann sich also im ersteren Falle nur um d/l-Norscopolamin handeln.

²⁾ E. Schmidt, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 232, 436.

³⁾ W. Luboldt, ebenda 236, 22.

⁴⁾ H. Heß und Mitarbeiter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 48, 1889 (1906).

⁵⁾ M. und M. Polonovsky, Bl. (4) 41, 1206 (1927).

⁶⁾ Willstätter und Berner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 1079.

⁷⁾ Das DRP. Nr. 145996 der Fa. E. Merck Darmstadt, gibt für das Brommethylyat der Linksbasis den gleichen Schmelzpunkt an. (S. a. Friedländer, Fortschr. d. Teerfarbenfabrikation 1902/1904 S. 693.)

3. Darstellung von Scopolin nach K. Heß und A. Suchier⁹⁾.

Die Behandlung des Alkaloids mit Formaldehyd im Einschlußrohr bei 140° bis 150° führte zum Scopolin, das als Chlorhydrat isoliert und sodann in das Goldchloriddoppelsalz mit dem charakteristischen Schmp. 223°⁹⁾ übergeführt werden konnte.

Experimenteller Teil.

1. Hydrolytische Spaltung.

100 g Base werden mit 600 ccm Wasser 25 Std. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird sodann im Vakuum zur Sirupdicke eingedampft, nach dem Abkühlen mit konz. Kalilauge versetzt und mehrfach gründlich mit Chloroform geschüttelt, die abgetrennte Chloroformlösung mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in der dreifachen Menge abs. Alkohol gelöst und mit alkoholischer Salzsäure neutralisiert, worauf das entstandene Norscopolinchlorhydrat sich rasch ausscheidet. Nach dem Abnutschen sind durch Zugabe von Äther zur alkoholischen Lauge noch weitere Mengen zu gewinnen. Im ganzen wurden erhalten 26.1 g.

Ein Teil hiervon wurde in wenig Wasser gelöst, mit einem Überschuß an Pottasche in Chloroform geschüttelt und die sorgfältig getrocknete Lösung bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten gelassen, wobei sich die Norscopolinbase kristallinisch abscheidet. Zur völligen Reinigung wird sie der Sublimation unterworfen. Hierbei scheidet sie sich in charakteristischen, rein weißen, fedrigen Kristallaggregaten aus. Schmp. 205 bis 206°.

Ein anderer Teil obigen Chlorhydrats wurde in Wasser gelöst und mit einigen Tropfen 10%iger Goldchloridlösung versetzt, wobei das Goldchloriddoppelsalz des Norscopolins in kleinen zitronengelben Nadelchen ausfällt, die, aus salzsäurehaltigem Wasser umkristallisiert, bei 242° schmolzen.

2. Erschöpfende Methylierung.

20 g reine Base wurde in 80 ccm abs. Alkohol gelöst, mit 15 g Methylbromid versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Temperatur steigt allmählich von 22° auf 30°, um dann wieder abzusinken. Die Kristallisation des quaternären Salzes beginnt erst nach 2 Tagen, die Ausbeute bleibt auch nach diesem Zeitraum mit nur 4.6 g unbefriedigend.

Nach dem Umkristallisieren aus 95%igem Alkohol zeigt das Produkt den Schmelzpunkt des auf gleiche Weise dargestellten d/l-Scopolaminbrommethyllats von 216 bis 217°.

⁹⁾ K. Heß und A. Suchier, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 48, 2061.

⁹⁾ W. Luboldt, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 236, 25.

3. Analysen der Norscopolaminbase.

Wassergehalt¹⁰⁾:

4.515 mg verloren im Hochvakuum bei 50 bis 60° 0.260 mg.

 $C_{16}H_{21}NO_5$ (Mol 307). Ber.: H_2O 5.86%. Gef.: H_2O 5.76%.

Bestimmung der Molekülgröße (einschl. Krist.-Wasser) durch Titration in 40%igem Alkohol (Indikator: Bromphenolblau).

1.0483 verbrauchten 34.1 0.1-n HCl = Mol 307.4.

1.0776 verbrauchten 35.2 0.1-n HCl = Mol 306.1.

Elementaranalyse¹⁰⁾:4.255 mg: 10.330 mg CO_2 ; 2.540 mg H_2O . — 2.912 mg: 0.126 ccm N (22.5°, 754 mm). $C_{12}H_{21}NO_3$ (Mol 289). Ber.: C 66.43. H 6.57. N 4.84.

Gef.: C 66.24. H 6.68. N 4.96.

4. Salze.

a) Norscopolamin-Chlorhydrat $C_{16}H_{21}NO_5 \cdot HCl$.

Die Base wird in der vierfachen Menge abs. Alkohol gelöst und mit 15%iger alkoholischer Salzsäure neutralisiert, worauf sich das Salz nach kurzer Zeit ausscheidet. Nach dem Umkristallisieren aus der 8fachen Menge 95%igen Alkohols wird das Chlorhydrat in feinen weißen Nadeln erhalten, die bei 225 bis 226° schmelzen.

Bestimmung der Norscopolaminbase im Chlorhydrat:

0.7942 g: 24.4 ccm 0.1-n HCl = 0.7052 g Norscopolamin purum. — 0.7520 g: 23.0 ccm 0.1/n HCl = 0.6647 g Norscopolamin purum.

 $C_{16}H_{21}NO_5 \cdot HCl$. Ber.: 88.78. Gef.: 88.80, 88.39.

HCl-Bestimmung:

0.500 g: 15.20 ccm 0.1-n $AgNO_3$; 0.5548 g HCl.

Ber.: 11.22. Gef.: 11.10.

b) Norscopolamin-Bromhydrat: $C_{16}H_{21}NO_5 \cdot HBr + 1\frac{1}{2} H_2O$ (Mol 397).

Man erhält das Salz durch Lösen der Base in der 4fachen Menge 12%iger alkoholischer Bromwasserstoffsäure. Es wird erhalten in derben Prismen, die nach dem Pulvern und 4tägigem Trocknen bei 110° ihr Kristallwasser verlieren und dann bei 189 bis 191° schmelzen. Das Salz kann aus Wasser oder Alkohol umkristallisiert werden.

1.000 g: 25.2 0.1-n $AgNO_3$ = 0.2014 g Br. $C_{16}H_{21}NO_5 \cdot HBr + 1\frac{1}{2} H_2O$ (Mol 397). Ber.: Br 20.15. Gef.: Br 20.14.

c) Norscopolamin-Goldchlorid

wird erhalten durch Fällen der wässrigen Lösung von Norscopolaminchlorhydrat mit 10%iger Goldchloridlösung. Es kristallisiert in schönen pomeranzgelben Prismen vom Schmelzpunkt 190 bis 191°, der sich auch nach dem Umkristallisieren aus Wasser nicht mehr ändert.

¹⁰⁾ Trockenbestimmung und Verbrennungen wurden von Dr.-Ing. A. Schöller, Berlin-Schmargendorf, ausgeführt.