

E 16/4

Hodolay kedves Kollégiumnak
szívből köszönökSONDERDRUCK AUS ARCHIV DER PHARMAZIE UND BERICHTE DER
DEUTSCHEN PHARMAZEUT. GESELLSCHAFT / JAHRG. 1925 / HEFT 8

J. Bodnár und Johann Ferenczy:

Über die Zersetzlichkeit des Atropinsulfats¹⁾.

(Mitteilung aus dem Medizinisch-Chemischen Institut der Universität in Debrecen aus dem Kgl. Ung. Pflanzenbiochemischen Institut in Budapest und aus dem Chemischen Institut der Universität in Szeged.)

Eingegangen am 31. August 1925.

Als wir uns bei dem auf die enzymatische Hydrolyse des Atropins sich beziehenden, jetzt im Gange befindenden Untersuchungen von der Reinheit²⁾ des benutzten Atropinsulfats von Kahlbaum überzeugen wollten, haben wir das Goldsalz hergestellt, welches nach A. Ladenburg³⁾ eine hellgelbe, glanzlose, kristallinische, bei 135 bis 137° schmelzende Verbindung bildet. Zur Herstellung des Goldsalzes wurde zu der wässrigen Lösung des Atropinsulfats Goldchlorid im Überschuß zugefügt, mit HCl schwach angesäuert und auf dem Wasserbade eingengt. Das Goldsalz scheidet sich in hellgelben Tropfen aus, und das nach 24stündigem Stehen kristallinisch erstarrende Goldsalz wurde aus salzsäurigem Alkohol umkristallisiert und nach vollständigem Trocknen zur Bestimmung des Schmelzpunktes verwendet. Auf diese Weise aus dem Atropinsulfat von Kahlbaum hergestelltes Goldsalz schmilzt nicht bei 135—137°, sondern bei 124°; eine wiederholte Kristallisation des Goldsalzes rief keine Änderung des Schmelzpunktes hervor.

Wir haben die Goldsalze der in unserem Besitze sich befindenden Atropinpräparate hergestellt, und die Schmelzpunktbestimmungen gaben folgende Werte:

Schmp. der Goldsalze

Atropinum puriss. cryst. „Merck“	135°
Atropinum hydrochloricum cryst. „Merck“	134.5°
Atropin „Chinoin“	135.5°
Atropinum sulfuricum „Chinoin“	127°

Nach diesen Daten zeigt sich wieder, daß nur das aus Atropinsulfat (von Chinoin) gewonnene Goldsalz einen niedrigeren Schmelzpunkt hat. Der niedrige Schmelzpunkt der aus verschiedenen (von Kahlbaum, Chinoin) Atropinsulfaten unmittelbar dargestellten Atropingoldsalze kann auf zweierlei Weise erklärt werden:

1. Die untersuchten Atropinsulfate waren keine reinen Präparate⁴⁾;

¹⁾ Die in dieser Mitteilung beschriebenen Untersuchungen wurden noch in den Jahren 1921—1922 durchgeführt.

²⁾ Lunge-Berl, Chem.-technische Untersuchungsmethoden, VI. Aufl., III, 937, sagt folgendes: „Am sichersten geht man in zweifelhaften Fällen, wenn man das Goldchloriddoppelsalz des Atropinsulfats darstellt und davon den Schmelzpunkt bestimmt, der bei einem guten Präparate nicht über 138° liegen darf.“

³⁾ Annal. d. Chem. 206, 278 (1881); E. Abderhalden, Biochem. Handlex., V, 79 (1911).

⁴⁾ E. Schmidt, Pharm. Chem., V. Aufl., II, 1655 (1911).



2. das Atropinsulfat erleidet bei der Darstellung des Goldsalzes teilweise eine Zersetzung und es mischt sich zu dem Goldsalze ein solches Zersetzungsprodukt, von welchem man dasselbe durch Umkristallisieren nicht befreien kann und so wird durch den Zersetzungsprozeß der Schmelzpunkt des Atropingoldsalzes herabgesetzt.

Zur Entscheidung dieser Frage wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

I. Es wurden vom Atropinsulfat 0.2 g in 20 ccm Wasser gelöst, mit Ammoniak alkalisiert, und das freigemachte Atropin mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit geglühtem Na_2SO_4 getrocknet, und aus dem nach Abdestillieren des Äthers gewonnenen Atropin das Goldsalz dargestellt. Auf solche Weise aus dem Kahlbaum'schen Atropinsulfat gewonnenes Goldsalz schmolz bei 136° , das aus dem Chinoïn'schen Atropinsulfat bei 135.5° .

II. Es wurden von dem Merck'schen Atropin, dessen Goldsalz bei 135° schmilzt, 0.3 g in entsprechender Menge verdünnter H_2SO_4 aufgelöst. Aus dieser Atropinsulfatlösung unmittelbar hergestelltes Atropingoldsalz schmolz bei 123° , das mit Ammoniak freigemachte und mit Äther ausgeschüttelte Atropin gab ein Goldsalz mit dem Schmp. 135° , der dritte Teil der Atropinsulfatlösung wurde eine Stunde lang auf dem Wasserbade gekocht, und das Goldsalz des aus dieser Lösung mit Ammoniak freigemachten und mit Äther ausgeschüttelten Atropins schmolz bei 122° .

Die Resultate dieser Versuche beweisen, daß die Atropinsulfate reine Präparate waren. Der niedrigere Schmelzpunkt des aus dem Atropinsulfat unmittelbar hergestellten Goldsalzes kann darauf zurückgeführt werden, daß die wässerige Lösung des Atropinsulfats beim Kochen teilweise gespalten wird, und das Spaltprodukt oder dessen Goldsalz den Schmelzpunkt des Atropingoldsalzes herabsetzt.

So wurde unsere nächste Aufgabe, festzustellen, in welcher Weise die Zersetzung des Atropinsulfates beim Kochen der wässerigen Lösung vor sich geht. Es ist auf Grund der Untersuchungen von K. Kraut⁵⁾ und W. Lossen⁶⁾ bekannt, daß das Atropin, mit Barytwasser oder konzentrierter HCl gekocht, eine Hydrolyse erleidet, und es bildet sich Tropin und Tropasäure⁷⁾. Wenn das Atropinsulfat, in wässriger Lösung gekocht, in dieser Weise sich spaltet, dann muß die gekochte Atropinsulfatlösung Tropin (als Tropinsulfat) und Tropasäure (in freiem Zustande) enthalten.

Nachweis des Tropins. Eine qualitative chemische Reaktion zum Nachweis des Tropinsulfats neben Atropinsulfat ist nicht bekannt. Das Goldsalz des Tropins schmilzt bei $210\text{--}212^\circ$, das des Atropins bei $135\text{--}137^\circ$, also wenn sich zum Atropingoldsalz Tropingoldsalz mischt, so ändert sich der Schmelzpunkt des ersteren. Von dem beobachteten niedrigen Schmelzpunkt des Goldsalzes, welches aus Atropinsulfat unmittelbar gewonnen wurde, kann man auf die Gegenwart des Tropins schließen.

⁵⁾ Annal. d. Chem. 128, 280 (1863); 133, 87 (1865); 148, 236 (1868).

⁶⁾ Annal. d. Chem. 131, 43 (1864).

⁷⁾ Die Tropasäure verwandelt sich teilweise in Atropa- und Isotropasäure.

Das Atropinplatinsalz enthält 19.07%, das Tropinplatinsalz hingegen 28.43% Platin, der Platingehalt des Platinsalzes des Tropins enthaltenden Atropins muß zwischen den obigen zwei Werten fallen, also man kann aus dem Platingehalt des Platinsalzes des aus gekochtem Atropinsulfat hergestellten Atropins auf Gegenwart von Tropin schließen.

Zur Untersuchung dieser Frage wurde 1 g Atropinsulfat in 150 ccm Wasser gelöst, und diese Lösung in drei gleiche Teile geteilt. Der erste und zweite Teil wurde im in siedendem Wasserbade versenkten Jenaer Kolben bzw. Platinschale eine Stunde lang erwärmt, und der dritte Teil wurde als nichtgekochtes Atropinsulfat behandelt. Die mit Ammoniak versetzten drei Lösungen wurden mit Äther ausgeschüttelt, die mit geglühtem Na_2SO_4 wasserfrei gemachte ätherische Lösung eingedampft, der Rest in Alkohol gelöst, dann mit alkoholischer PtCl_2 -Lösung vermischt und der Platingehalt der so gewonnenen vorher gut ausgetrockneten Platinsalze bestimmt.

	Platinsalz g	Pt g	Pt %
1.	0.1312	0.0268	20.43
2.	0.1286	0.0270	20.99
3.	0.1010	0.0197	19.20

Diese Daten beweisen, daß die gekochte Atropinsulfatlösung im Gegensatz zur nicht gekochten, Tropin enthält.

Der Nachweis der Tropasäure. Die nach dem Ausschütteln des Atropins zurückbleibenden drei Lösungen wurden mit HCl angesäuert, und mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Die mit geglühtem Na_2SO_4 entwässerten ätherischen Lösungen dampften wir ein, und fanden, daß die ätherische Lösung des nicht gekochten Atropinsulfats keinen Rückstand, dagegen die Lösung des gekochten Atropinsulfates einen gelblichweißen kristallinen Rückstand hinterließ. Wir fanden bei der Untersuchung des Rückstandes, daß derselbe einen Schmelzpunkt von 115° hatte, mit bei 116° schmelzender reiner Tropasäure vermischt, schmilzt er bei 116° . Ein Teil des Rückstandes mit KMnO_4 gekocht, gab Bittermandelgeruch (Benzaldehyd) und die aus dieser Lösung mit Äther ausgeschüttelte weiße kristallinische Substanz schmolz bei 120.5° (Benzoesäure). Die gekochte Atropinsulfatlösung enthält also im Gegensatz zu der nicht gekochten, Tropasäure.

Wir können also die Zersetzung der wässerigen Atropinsulfatlösung beim Kochen in Tropin und Tropasäure auf Grund unserer Untersuchungen als erwiesen betrachten.

Es schien sehr interessant, die Untersuchungen in der Richtung zu vollführen, ob andere Atropinsalze sich gleich dem Sulfate verhalten? Zu unseren Versuchen haben wir Atropinnitrat und Atropinphosphat verwendet, welche wir so dargestellt haben, daß wir eine ab-

gewogene Quantität des Atropins in einer entsprechenden Menge verdünnter HNO_3 bzw. H_3PO_4 auflösen. Aus diesen Atropinsalzen haben wir die Goldsalze unmittelbar dargestellt, und fanden, daß aus dem Atropinnitrat ein bei 137° , aus dem Atropinphosphat ein bei 135.5° schmelzendes Atropingoldsalz gewonnen wurde. Diese Ergebnisse bezeugen, daß das Atropinnitrat, -phosphat sowie auch das -chlorid beim Kochen in wässriger Lösung im Gegensatz zum Atropinsulfat keine Zersetzung erleiden.

Wenn die wässrige Lösung des Atropinsulfats beim Kochen in Tropinsulfat und Tropasäure zersetzt wird, so muß die gekochte Atropinsulfatlösung, im Gegensatz zu den gekochten Lösungen des Atropinnitrats, -phosphats und -chlorids, Lauge verbrauchen. Diese Voraussetzung wurde durch unsere folgenden Versuche in jeder Beziehung bestätigt.

Es wurden je 0.4 g Atropin in der entsprechenden Menge verdünnter HCl , HNO_3 , H_2SO_4 und H_3PO_4 gelöst, mit ausgekochtem, destilliertem Wasser auf je 40 ccm aufgefüllt, und alle vier Lösungen in zwei gleiche Teile, zu je 20 ccm, geteilt. Von den acht Lösungen wurden vier (von jedem Atropinsalz eine) nach Verdünnung mit Alkohol unter Zugabe von Phenolphthalein mit $n/_{100}$ KOH titriert; die anderen vier Atropinlösungen wurden dagegen vorher eine Stunde lang gekocht, und erst dann titriert.

Nach den hier folgenden Daten verbrauchte nur das gekochte Atropinsulfat Kalilauge.

		Verbrauchte $n/_{100}$ KOH ccm	
		nicht gekochte Lösung	gekochte Lösung
1.	Atropinsulfat . .	0.75	4.95
2.	Atropinchlorid .	0.40	0.40
3.	Atropinnitrat . .	0.60	0.65
4.	Atropinphosphat	0.30	0.45

Jedenfalls ist es sonderbar, daß von den Atropinsalzen beim Kochen ihrer wässrigen Lösungen nur das Atropinsulfat eine teilweise Hydrolyse erleidet. Wir untersuchten, ob die Hydrolyse durch die Gegenwart freier H_2SO_4 beeinflusst wird oder nicht; nach den folgenden Daten hat die freie H_2SO_4 gar keinen Einfluß auf die Hydrolyse des Atropinsulfats.

$n/_{100}$ KOH-Verbrauch
in ccm

0.2 g Atropinsulfat + 20 ccm Wasser 4.25

0.2 g Atropinsulfat + 20 ccm $n/_{100}$ Schwefelsäure . . 24.2

Die von uns beobachtete Zersetzbarkeit des Atropinsulfats ist jedenfalls ein Umstand, der bei Anwendung des sterilisierten Atropinsulfats in der Pharmakologie in Betracht gezogen werden muß.

