Mitteilungen aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Breslau.

1. Ueber die optischen Funktionen
der asymmetrischen Kohlenstoffatome im Ekgonin.

Von J. Gadamer und T. Amenomiya.

2. Mitteilung.

In einer ersten Abhandlung¹⁾, welche sich mit den Funktionen der asymmetrischen Kohlenstoffatome im Tropin und Ekgonin beschäftigt hat, hat der eine von uns festgestellt, daß in dem Ekgonin von den vier asymmetrischen Kohlenstoffatomen, die in dem nachstehenden Formelbild mit den Zahlen (1)–(4) bezeichnet sind, (1) linksdrehend, (2) rechtsdrehend sein muß, während die Bestimmung der

optischen Funktionen der Systeme (3) und (4) weiteren Untersuchungen vorbehalten wurde. Jedoch wurde damals bereits darauf hingewiesen, daß sich mit Hilfe des Anhydroekgonins wahrscheinlich auch die Wirkung dieser Systeme würde ermitteln lassen. Diese Hoffnung hat sich erfüllt und das Endergebnis unserer Untersuchungen ist, daß im l-Ekgonin beide Systeme (3) und (4) linksdrehend sein müssen, während im d-Ekgonin, das Willstätter²⁾ jetzt richtiger als d-ψ-Ekgonin bezeichnet, (3) zwar unverändert linksdrehend, (4) hingegen rechtsdrehend sein muß, während von dem einen von uns früher angenommen wurde, daß letzteres beim d-Ekgonin racemisch wäre. Die Untersuchungen haben ferner die Richtigkeit der Formel I gegenüber der auch diskutierten Formel II für das Anhydroekgonin ergeben.

Anhydroekgonin.

¹⁾ Dieses Archiv 239, 663–672 (1901).

²⁾ Annalen 326, 47 (1902).

Zu diesen Anschauungen sind wir, gestützt auf Experimente, auf Grund nachstehender Erwägungen gekommen.

Alfred Einhorn und Albert Marquardt¹⁾ haben gefunden, daß aus l-Ekgonin und d-ψ-Ekgonin durch 4 stündiges Erhitzen mit chlorwasserstoffgesättigtem Eisessig auf 140° dasselbe Anhydroekgonin gewonnen wird. Die Identität ist erwiesen für das Golddoppelsalz durch Bestimmung des Schmelzpunktes und teilweise durch krystallographische Messungen. Eine Angabe über das Verhalten gegen den polarisierten Lichtstrahl haben die genannten Forscher jedoch nicht gemacht, so daß in dieser Hinsicht immer noch Verschiedenheiten obwalten konnten. Wir haben daher zunächst festgestellt, daß in der Tat auch im optischen Verhalten der Anhydroekgonine aus l- und d-ψ-Ekgonin ein Unterschied nicht besteht. Was hat das für die Kenntnis der optischen Funktionen der asymmetrischen Kohlenstoffatome für eine Bedeutung? Daß die Systeme (1) und (2) bei der angegebenen Behandlung eine Umwandlung erfahren haben sollten, ist mehr als unwahrscheinlich. Diese beiden Systeme sind an zwei Ringssystemen beteiligt, und es ist daher eher eine vollständige Zersprengung beider Ringe zu erwarten, als eine Umlagerung zu optischer Inaktivität. Anders liegen die Verhältnisse beim (3.) und (4.) Systeme. Für diese ist es von Wichtigkeit, ob das Anhydroekgonin die Formel I oder II besitzt. Bei Annahme der Formel II ist ohne weiteres ersichtlich, daß aus l- und d-ψ-Ekgonin dasselbe Anhydroekgonin entstehen muß, da ja in beiden Fällen beide Systeme (3) und (4) die Asymmetrie verlieren. Es wird dabei gleichgültig sein, wie diese Systeme ursprünglich den polarisierten Lichtstrahl beeinflusst haben. Die Formel I muß jedoch als die richtige anerkannt werden, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Durch die Aufspaltung des Jodmethylats des Anhydroekgoninesters mit Silberoxyd und darauffolgendes Kochen mit Kalilauge wird eine Säure vom Schmp. 32° erhalten, die von Einhorn und Tahara²⁾ als Methylendihydrobenzoesäure angesprochen wurde, von R. Willstätter³⁾ aber als eine Cycloheptatrienkarbonsäure erkannt worden ist. Bei Annahme der Formel I für Anhydroekgonin kommt für diese Säure die Formel III, bei Annahme der Formel II die Formel IV in Frage.

¹⁾ Ber. 23, 471 (1890).

²⁾ Ber. 26, 324 (1893).

³⁾ Ber. 31, 2498 (1898) und 31, 2659 (1898).

Die gewonnene Cycloheptatriensäure geht aber bei der Behandlung mit alkoholischem Kali successive in ein bei 55° schmelzendes und ein flüssiges Isomeres über. Bei genannter Behandlung wandert jedoch die Doppelbindung stets nach der Karboxylgruppe; das ist aber ohne weiteres nur bei der Formel III, nicht bei der Formel IV verständlich. Demgemäß faßt Willstätter die Säure als eine δ -Cycloheptatriensäure auf.

2. Auch das optische Verhalten führt Willstätter (l. c.) für die Formel I ins Gefecht. Da Formel I drei asymmetrische Kohlenstoffatome, Formel II deren nur zwei besitzt, von denen, wie der eine von uns gezeigt hat, System (1) linksdrehend, System (2) rechtsdrehend ist, so ist das hohe spezifische Drehungsvermögen des Anhydroekgonins nur durch die Formel I erklärlich. Von besonderem Werte für diese Auffassung ist eine Arbeit, die vor kurzem von Hans Rupe¹⁾ und seinen Schülern unter dem Titel: „Ueber den Einfluß der Kohlenstoffdoppelbindung auf das Drehungsvermögen optisch aktiver Substanzen“, veröffentlicht worden ist. Nach diesen Untersuchungen übt die doppelte Bindung nur in derjenigen Stellung, in der sie dem asymmetrischen Kohlenstoffatom am nächsten steht, also in der α - β -Stellung einen das Rotationsvermögen verstärkenden Einfluß aus; die β - γ -Stellung ist ohne Einfluß, während γ - δ -Stellung bereits eine Verminderung des Drehungsvermögens bewirkt. Diese Ergebnisse sind als ein spezieller Fall des Satzes von Tschugaeff: „Je näher ein inaktiver Substituent einem aktiven Komplexe sich befindet, desto bedeutender ist seine optische Wirkung etc.“, aufzufassen.

Wenden wir diese Sätze auf das Anhydroekgonin an, so würde für ein Anhydroekgonin der Formel II Rechtsdrehung oder doch höchstens schwache Linksdrehung zu erwarten sein, da in Formel II die Doppelbindung zum d-Kohlenstoffatom (2) in α - β -Stellung, zum l-Kohlenstoffatom (1) in β - γ -Stellung steht. Das Karboxyl würde nach dem Tschugaeff'schen Satze ebenfalls das d-Kohlenstoffatom in seiner optischen Funktion in höherem Grade verstärken als das l-Kohlenstoffatom. Bei Annahme der Formel I hingegen steht die Doppelbindung zum System (1) und (3) in α - β -Stellung, zu (2) in β - γ -Stellung. Daraus ist auf eine Verstärkung des Systems (1), aber auch des dritten (3) zu schließen. Da nun aber das spezifische Drehungsvermögen des Anhydroekgonins in Form seines Chlorhydrates — $61,5^{\circ}$ beträgt, werden wir weiter daraus entnehmen können, daß auch das System (3) linksdrehend sein wird. Gestützt wird diese Folgerung durch das optische Verhalten des Hydroekgonidins, welches durch Addition von zwei Wasserstoffatomen an die Doppelbindung aus dem Anhydroekgonin gewonnen wird.

¹⁾ Annalen 327, 157 (1903).

Nach Willstätter¹⁾ soll das Hydroekgonidin inaktiv sein und nach seiner neuesten Veröffentlichung²⁾ soll diese Inaktivität von Wert für die Beurteilung der optischen Funktionen des (3) und (4) Systems sein. Das Gegenteil wäre aber der Fall, wäre das Hydroekgonidin wirklich inaktiv, da dann auch das für die Aktivität des Systems (1) und (2) Angeführte zum Teil hinfällig sein würde. Es wäre nämlich Inaktivität beim Hydroekgonidin nur dann möglich, wenn die Karboxylgruppe von dem dem System (2) benachbarten Kohlenstoffatom zur Hälfte an das dem System (1) benachbarte Kohlenstoffatom wanderte und außerdem System (3) inaktiv oder racemisch wäre, oder aber, wenn es an das zwischen diesen beiden liegende Kohlenstoffatom sich anlagerte. Im ersteren Falle läge ein racemisches System von der Formel V, im letzteren ein inaktives von der Formel VI vor, also:

Unsere Versuche haben jedoch gezeigt, daß das Hydroekgonidin zwar schwach dreht, aber sicher optisch aktiv ist. Wir haben für das Chlorhydrat $[\alpha]_D = -4,9$ resp. $3,55^\circ$ ermittelt³⁾; dieses geringe Drehungsvermögen aber steht wiederum im besten Einklang mit den beiden vorstehend zitierten Sätzen. Durch Aufhebung der doppelten Bindung wird das Uebergewicht des Systems (1) über das System (2) aufgehoben; ebenso wird die optische Aktivität des Systems (3) abgeschwächt. System (1) wird aber wegen der größeren Nähe des Substituenten COOH stärker rechts drehen, als System (1) nach links. Da trotzdem die Verbindung linksdrehend ist, muß angenommen werden, daß System (3) linksdrehend ist, so daß dem Hydroekgonidin die Formel VII, dem Anhydroekgonin die Formel VIII zukommt:

¹⁾ Ber. 30, 702 (1897).

²⁾ Annalen 326, 49 Fußnote (1902).

³⁾ Alle in dieser Arbeit ausgeführten optischen Messungen können keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen, da wir ein zwar gutes, aber nur kleines, $\frac{1}{10}^\circ$ anzeigendes Instrument zur Verfügung hatten. Der Wert der Folgerungen wird dadurch aber in keiner Weise berührt.

Da nun ferner aus l-Ekgonin und d- ψ -Ekgonin dasselbe Anhydroekgonin mit konstantem Drehungsvermögen gewonnen wird, und kein Grund für die Annahme vorliegt, daß ein eventuell rechtsdrehendes System (3) im d- ψ -Ekgonin bei der Ueberführung in Anhydroekgonin wiederum in ein linksdrehendes verwandelt würde, muß auch für das l- und d- ψ -Ekgonin das System (3) als linksdrehend anerkannt werden. Um aber doch einem eventuellen Einwand, wie er durch Willstätter in der zitierten Fußnote durch die Worte „Der Bildung von Anhydroekgonin dürfte wohl, da sehr energische Behandlung mit konzentrierten Säuren bei hoher Temperatur erforderlich ist, keine wesentliche Bedeutung für die Aufklärung der asymmetrischen Systeme im Ekgonin zukommen“, bereits im voraus gemacht worden ist, entgegenzutreten zu können, haben wir Anhydroekgoninchlorhydrat in ganz gleicher Weise und unter gleichen Bedingungen mit konzentrierter Kalilauge behandelt, wie beim l-Ekgonin zur Ueberführung in d-Ekgonin üblich ist. Das Drehungsvermögen des Anhydroekgonins blieb aber durchaus konstant. Daraus folgt aber, daß im Anhydroekgonin das System (3) dieselbe optische Funktion, nämlich linksdrehende besitzen muß, wie im d- ψ -Ekgonin, aber auch l-Ekgonin. Ebenso haben wir auch Anhydroekgonin mit Natriumamylat behandelt und dabei ebenfalls eine Veränderung der optischen Eigenschaften nicht beobachten können. Dieses passive Verhalten ist aber von Wichtigkeit für die Anschauung über das Hydroekgonidin, da dadurch bewiesen wird, daß auch bei der Reduktion des Anhydroekgonins zu Hydroekgonidin die Systeme (1) bis (3) in ihrer optischen Funktion nicht verändert werden.

Danach kann also jetzt die optische Funktion der Systeme (1) bis (3) in allen Ekgoninverbindungen als bestimmt angesehen werden. Damit ist aber auch zugleich die Funktion des vierten Systems im Ekgonin selbst ermittelt. Daß es im l-Ekgonin linksdrehend sein muß, ist ohne weiteres klar, weil sonst die Bildung des d- ψ -Ekgonins aus demselben unmöglich wäre. Es ist daher nur noch die Frage zu beantworten, ob das System (4) im d- ψ -Ekgonin inaktiv, d. h. racemisch oder rechtsdrehend ist. Früher haben wir das erstere für möglich gehalten, sind aber jetzt unbedingt für die zweite Möglichkeit. Die Inversion des Systems (4) ist nämlich nicht als eine optische, sondern in erster Linie als eine stereochemische aufzufassen, als eine Umwandlung der alkalilabilen cis-cis-Form in die alkalistabile cis-trans-Form, so daß also l-Ekgonin dem Tropin, d- ψ -Ekgonin dem ψ -Tropin entspricht¹⁾. Diese Umwandlung bedingt aber hier zugleich eine Umdrehung des Vorzeichens, aus Linksdrehung muß ebenso starke Rechts-

¹⁾ Willstätter, Annalen 326, 47 (1902).

drechung werden. Diesem glücklichen Umstande ist es aber zu verdanken, daß wir für das System (4) das Drehungsvermögen sogar in absoluten Zahlen ausdrücken können. Bezeichnen wir das Drehungsvermögen der vier Systeme mit a , b , c , d derart, daß a dem System (1) etc. zukommt, so folgt, daß das Gesamtdrehungsvermögen

$$\text{für l-Ekgonin} = -a + b - c - d = -57^{\circ}$$

$$\text{für d-}\phi\text{-Ekgonin} = -a + b - c + d = +21^{\circ}$$

ist; ziehen wir nun die Gleichung des d- ϕ -Ekgonins von der des l-Ekgonins ab, so erhalten wir $-2d = -78^{\circ}$ oder $\pm d = \pm 39^{\circ}$; das heißt: das System (4) dreht im l-Ekgonin -39° , im d- ϕ -Ekgonin $+39^{\circ}$.

Hierin liegt aber ein weiterer Beweis dafür, daß das System (3) in beiden Ekgoninen linksdrehend sein muß; denn es bleibt für die Wirkung aller drei Systeme zusammen nur -18° . Würden wir das System (3) rechtsdrehend annehmen wollen, so müßte nach $(-a + b + c)$ a größer als $(b + c)$ sein; nach dem Tschugaeffschen Satze werden wir das aber nicht annehmen können, da (COOH) dem System (2) näher steht, dieses also verstärkt (OH) aber zu beiden Systemen in der gleichen Stellung sich befindet, also auf beide Systeme gleichmäßig verstärkend wirken muß.

Wir halten demnach jetzt schon die Aufgabe für gelöst. Trotzdem soll noch weiteres Material zur Stütze unserer Anschauung zusammengetragen werden. Dasselbe sollen die Additionsprodukte von Brom resp. von Bromwasserstoff an Anhydroekgonin liefern. Wir haben diese Verbindungen bereits dargestellt, weil wir durch Reduktion derselben auf anderem Wege zum Hydroekgonidin zu gelangen hofften. Es lag in unserer Absicht, die auf diesem Wege gewonnenen Hydroekgonidine mit dem durch direkte Anlagerung von Wasserstoff erhaltenen bezüglich des Drehungsvermögens zu vergleichen, um so zu sehen, ob das Drehungsvermögen des Hydroekgonidins ein konstantes ist. Leider ist uns die Reduktion des Dibromids zu Hydroekgonidin nicht gelungen. Wenigstens deutete das Drehungsvermögen des Reaktionsproduktes darauf hin, daß sich Anhydroekgonin zurückgebildet hatte. Beide Verbindungen sind aber an sich von Interesse, sodaß sie kurz besprochen werden sollen.

Das Dibromadditionsprodukt „Anhydroekgonindibromid“, wie es von Einhorn und Eichengrün¹⁾ genannt worden ist, haben wir in zwei verschiedenen Modifikationen erhalten. Beim Kochen mit fünf Atomen Brom in Eisessig wurde einmal ein Dibromidbromhydrat erhalten, welches bei 180° schmolz und rechtsdrehend war; $[\alpha]_D =$

¹⁾ Ber. 23, 2870 (1890).

+ 20,95°. Doch war die Ausbeute nur gering. Verbessert wurde dieselbe, als nur auf dem Wasserbade 25–30 Stunden erwärmt wurde. Das Reaktionsprodukt war jedoch ein anderes; der Schmelzpunkt lag bei 188° C., und die Ebene des polarisierten Lichtstrahls wurde nach links abgelenkt: $[\alpha]_D = -82,18^\circ$. Dem Anhydroekgonindibromid kann nur die Formel IX zukommen. Wie man sieht, haben wir hier sogar fünf asymmetrische Kohlenstoffatome, von denen 1–3 wie im Anhydroekgonin sich verhalten werden. Für (4) und (5) sind jedoch mehrere Möglichkeiten vorhanden. Zur Ableitung derselben wird es erforderlich sein, von einer Raumformel Gebrauch zu machen.

Denken wir uns das Ringsystem des Tetrahydropyridinkerns im Anhydroekgonin als in der Ebene des Papierses liegend, so wird die am Stickstoff befindliche Methylgruppe über derselben liegen, die Bindung a ebenfalls über, b unter dieselbe hervorragen. Lassen wir nun Brom einwirken, so haben wir drei Möglichkeiten:

1. Die Bindung a wird aufgelöst, es lagert sich Br_2 an und zwar werden diese beiden Bromatome alsdann ebenfalls über der Ebene des Papierses liegen, sie stehen also zur Methylgruppe in der cis-cis-Stellung: Formel XI.

2. Die Bindung b wird durch Anlagerung von Brom aufgelöst. Die beiden Bromatome stehen dann zum Methyl in trans-Stellung: Formel XII.

3. In einem Teil der Moleküle wird a, in dem anderen b aufgelöst. Es entsteht also ein Gemisch von XI und XII.

Andere Möglichkeiten bestehen nicht, wenn man davon absehen will, daß im System (4) bei Formel XI eine Umlagerung in die cis-trans-Form nach Analogie des Uebergangs von l-Ekgonin in d-ψ-Ekgonin stattfinden kann. Eine derartige Umlagerung ist aber in saurer Lösung wenig wahrscheinlich. Es bleiben also die genannten Fälle zu berücksichtigen.

Eine Betrachtung des Strukturmodells lehrt nun, daß in Analogie von l-Ekgonin und d- ψ -Ekgonin in Formel XI das System (4) linksdrehend sein muß und umgekehrt in Formel XII rechtsdrehend. Welches Drehungsvermögen die Systeme (5) besitzen werden, läßt sich zunächst nicht entscheiden. Nur vermuten läßt sich, daß sie nach derselben Richtung drehen werden, wie die Systeme (4). Doch bleibt das unsicher.

Einfacher und vor allem leichter zu entscheiden liegen die Verhältnisse bei dem Bromwasserstoffadditionsprodukte des Anhydroekgonins, dem Anhydroekgoninhydrobromid von Eichengrün und Einhorn¹⁾. Allerdings sind hier, abgesehen von Gemischen, vier Möglichkeiten vorhanden, nämlich Brom lagert sich an System (4) und zwar entweder in cis- oder in trans-Stellung an, oder an (5) ebenfalls entweder in cis- oder trans-Stellung. Von diesen Möglichkeiten ist nach den Untersuchungen Willstätter's über das Tropin die zweite die wahrscheinlichste, sodaß dieses „Hydrobromid“ als ein d- ψ -Ekgonin aufzufassen wäre, in dem die Hydroxylgruppe durch Brom ersetzt wäre. Das optische Verhalten $[\alpha]_D = +42,3^\circ$ spricht für diese Annahme. Es soll nun versucht werden, das Bromatom in dieser Verbindung durch Hydroxyl zu ersetzen; ob dies wird möglich sein, ohne eine Abspaltung der Karboxylgruppe herbeizuführen, läßt sich nicht voraussagen. Wir vermuten, letztgenannte Möglichkeit vorausgesetzt, daß dann d- ψ -Ekgonin entstehen wird. Wäre dies der Fall, so wäre damit noch ein direkter Beweis für die Richtigkeit der den einzelnen asymmetrischen Kohlenstoffatomen zugesprochenen optischen Funktionen erbracht. Leider mußten diese wichtigen Untersuchungen noch verschoben werden, da der eine von uns seine Tätigkeit in Deutschland wegen Rückkehr in die Heimat abschließen mußte.

Experimenteller Teil.

d- ψ -Ekgonin aus l-Ekgonin.

Das käufliche E. Merck'sche l-Ekgonin wurde, da es durch etwas zu niedrigen Schmelzpunkt — 195° C. — und etwas zu niedriges Drehungsvermögen als etwas verunreinigt angesehen wurde, durch wiederholtes Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol gereinigt. Es wurde sodann nach dem Verfahren von Einhorn und Marquardt²⁾ durch 26stündiges Erhitzen auf dem Wasserbade mit Kalilauge (1:2) in die d- ψ -Verbindung übergeführt. Das schwach rötliche Reaktionsprodukt wurde mit Salzsäure angesäuert und zur

¹⁾ Ber. 23, 2888 (1890).

²⁾ Ber. 23, 486 und 981 (1890).

Trockne eingedampft. Durch Extrahieren und wiederholtes Umkrystallisieren mit absolutem Alkohol wurde das d- ϕ -Ekgoninchlorhydrat vom richtigen Schmp. 236° C. erhalten. Es ist ziemlich hygroskopisch.

1,071 g zu 25,05 ccm aufgelöst drehen, bei $l = 1,886$, 1,7° nach rechts. Folglich $[\alpha]_D = +21,1^\circ$.

Anhydroekgonin aus d- ϕ -Ekgonin.

Das so erhaltene d- ϕ -Ekgonin wurde nach Einhorn und Marquardt (l. c.) mit chlorwasserstoffgesättigtem Eisessig 4 Stunden im Einschlußrohr auf 140° C. erhitzt. Das durch Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol gereinigte, gut krystallisierende Salz schmolz, wie das aus l-Ekgonin dargestellte Anhydroekgoninchlorhydrat, bei 240° C. Auch der Schmelzpunkt des Goldsalzes war der gleiche — 192° C. Das spezifische Drehungsvermögen betrug $[\alpha]_D = -61,5^\circ$, sodaß in der Tat das Anhydroekgonin aus d- ϕ -Ekgonin mit dem aus l-Ekgonin vollständig identisch ist.

Einwirkung von konzentrierter Kalilauge auf Anhydroekgonin.

Um festzustellen, ob ein im d- ϕ -Ekgonin rechtsdrehendes System durch die Einwirkung von Chlorwasserstoff-Eisessig wieder linksdrehend geworden sei, haben wir Anhydroekgonin mit konzentrierter Kalilauge (1:2) genau wie bei der Umwandlung des l-Ekgonins in d- ϕ -Ekgonin 26 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure, Eindampfen zur Trockne wurde das Anhydroekgoninchlorhydrat mit absolutem Alkohol ausgezogen und aus dem gleichen Lösungsmittel umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt des Chlorhydrates wurde zu 238°, der des Goldsalzes zu 192° gefunden, während das Drehungsvermögen mit $[\alpha]_D = -62,8^\circ$ mit dem für Anhydroekgoninchlorhydrat innerhalb der Fehlergrenzen genügende Uebereinstimmung zeigt, sodaß jedenfalls von einer Umwandlung eines linksdrehenden Systems zu einem rechtsdrehenden nicht die Rede sein kann. Damit ist bewiesen, daß im Anhydroekgonin das System, welches bei der Inversion des l-Ekgonins umgewandelt wird, nicht mehr enthalten sein kann.

Darstellung von Hydroekgonidin.

Das Hydroekgonidin wurde nach der Vorschrift von R. Willstätter¹⁾ dargestellt. Salzsaures Anhydroekgonin wurde mit etwas mehr als der berechneten Menge Silberoxyd in die freie Base

¹⁾ Ber. 30, 711 (1897).

verwandelt, im Filtrat das überschüssige Silber durch Schwefelwasserstoff entfernt und die filtrierte Lösung zur Trockne eingedampft. Aus Alkohol von 95 % umkrystallisiert, in absolutem Alkohol ist Anhydroekgonin sehr schwer löslich, schmolz die freie Base bei 235°.

10 g freies Anhydroekgonin wurden nunmehr in 50 ccm reinem Amylalkohol gelöst und in rascher Folge zu der am Rückflußkühler siedenden Flüssigkeit 10 g Natrium in kleinen Stückchen hinzugegeben, wobei das Anhydroekgonin bald in Lösung ging. Sobald die Reaktion träge wurde, wurden in vier Portionen je 20 ccm heißer Amylalkohol hinzugegeben. Nach etwa 1½ Stunden war alles Natrium gelöst. Nach dem Abkühlen auf 80° wurden 100 ccm 20%iger Salzsäure hinzugefügt und durch Umschütteln die Base als salzsaures Salz in wässrige Lösung gebracht. Die saure Lösung wurde zur Trockne eingedampft und mit absolutem Alkohol extrahiert, wobei das salzsaure Hydroekgonidin in Lösung geht. Durch Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol unter Zusatz von etwas Amylalkohol wurde das Salz in Täfelchen erhalten, die bei 232–235° schmolzen (234–236°, Willstätter). Zur weiteren Reinigung wurde das Chlorhydrat in das Goldsalz verwandelt und wiederholt aus heißem Wasser umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt desselben lag bei 227° C., während Willstätter dafür 210–212° angibt. Auch enthielt dieses Goldsalz 5 Mol. Wasser, während Willstätter nur 3 Mol. Wasser gefunden hat. Es scheint, als ob das Hydroekgonidinchloraurat mit wechselnden Mengen von Wasser krystallisieren kann. Denn bei einer Wiederholung des Versuches durch den einen von uns wurde ein wasserfreies Goldsalz erhalten, das nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 238° C. schmolz.

Analyse des mit 5H₂O krystallisierenden Salzes:

0,2937 g Substanz gaben 0,0447 g H₂O.

Berechnet für C₉H₁₅NO₂·HAuCl₄ + 5H₂O:

H₂O 15,02%

Gefunden:

15,20%.

0,2490 g Substanz gaben 0,0960 g $\frac{1}{2}$ Au.

Berechnet für C₉H₁₅NO₂·HAuCl₄:

Au 38,73%

Gefunden:

38,60%,

während für Anhydroekgoninchloraurat 38,88% Au berechnet sind.†

Die Analyse des Goldsalzes sprach also für die Reinheit desselben.

Da die Formel des Hydroekgonidinchlorhydrats sich von der des Anhydroekgoninchlorhydrats wesentlich im Wasserstoffgehalt unterscheidet – 7,84% gegen 6,93% – wurde das Chlorhydrat der Elementaranalyse unterworfen, wobei leider die Kohlenstoffbestimmung verloren

ging. Die Wasserstoffbestimmung gab einen recht gut passenden Wert:

0,2504 g Substanz gaben 0,1718 g H_2O .

Berechnet:

H 7,84%

Gefunden:

7,70%.

Immerhin aber kann diese Analyse nicht die Gegenwart kleiner Mengen von Anhydroekgoninchlorhydrat ausschließen.

Das Salz wurde sodann optisch untersucht: 0,9491 g wurden zu 25,05 ccm aufgelöst. α_D wurde bei $l = 1,886$ zu $-0,35^\circ$ gefunden, woraus sich für $[\alpha]_D -4,9^\circ$ berechnen würden.

Nehme man nun an, daß die optische Aktivität nur durch eine Beimengung von Anhydroekgoninchlorhydrat bedingt gewesen wäre, daß also, was theoretisch nicht wohl möglich ist, das Hydroekgonidinchlorhydrat optisch inaktiv wäre, so müßten bei $[\alpha]_D$ für Anhydroekgonin $-61,5^\circ$ in dem angewendeten Chlorhydrat rund 8 % Anhydroekgoninchlorhydrat enthalten gewesen sein. Das ist aber nicht möglich, wie aus folgendem Versuche hervorgeht. Hydroekgonidinchloraurat wurde mit etwa 8 % Anhydroekgonidinchloraurat vermischt. Der Schmelzpunkt des Gemisches lag bei $205-207^\circ$. Wenn man also in einem Hydroekgonidinchloraurat die Gegenwart des Anhydroekgonins annehmen will, so kann man dies — nach dem Schmelzpunkt — eher bei dem Willstätter'schen Präparate, als bei dem unserigen; und doch hat Willstätter ein inaktives Präparat in den Händen gehabt. Wir vermögen das zunächst nicht zu erklären, glauben jedoch, daß ein Zufall hierbei mitgespielt hat, daß dem Willstätter'schen Präparate eine kleine Menge eines rechtsdrehenden Körpers (d-Ekgonin?) beigemischt gewesen ist.

Gemäß eines Uebereinkommens des einen von uns mit Herrn Prof. Willstätter haben wir Herrn Willstätter vor Veröffentlichung unserer Befunde von den Resultaten Mitteilung gemacht. Herr Willstätter hatte daraufhin die Freundlichkeit, darauf aufmerksam zu machen, daß ein Hydroekgonidin erst dann als frei von Anhydroekgonin anzusehen sei, wenn es gegen Permanganat beständig wäre. Da die Präparate, welche zu vorstehenden Untersuchungen gedient hatten, aufgebraucht waren, hat der eine von uns die Versuche nochmals wiederholt. Es wurde dabei gefunden, daß zur Reindarstellung des Hydroekgonidins das Goldsalz des Hydroekgonidinäthylesters recht geeignet ist. Dieser Ester bildet sich sehr leicht, wenn man das mit Salzsäure ausgeschüttelte Reduktionsprodukt durch Eindampfen konzentriert und noch vor dem vollständigen Verdampfen mit absolutem Alkohol extrahiert. Die alkoholische Lösung wird eingeeengt, wobei der Ester entsteht, und dann in das Goldsalz verwandelt. Dasselbe

ist im Verhältnis zum Hydroekgonidinchloraurat sehr schwer löslich und daher leicht durch Umkrystallisieren zu reinigen. Durch Zerlegen des Goldsalzes mit Schwefelwasserstoff und wiederholtes Eindampfen des Filtrates mit rauchender Salzsäure wurde das Hydroekgonidinchloraurat gewonnen, wiederum in das Goldsalz verwandelt und wiederholt umkrystallisiert. (Schmp. 233° .)

0,3669 g Substanz gaben 0,0028 g H_2O .

0,3641 " " " 0,1399 " Au.

Berechnet für $C_9H_{15}NO_3 \cdot H Au Cl_4$

Au 38,7%

Gefunden:

38,4%

Das daraus endlich gewonnene Hydroekgonidinchlorhydrat diene zur polarimetrischen Untersuchung.

1,52 g wurden in 15 g Wasser gelöst = 16,52 g Lösung. Bei $l = 2$ wurde α_D im Mittel zu $-0,67$ gefunden. Daraus folgt für $[\alpha]_D = -3,55^{\circ}$.

Nähme man nun an, Hydroekgonidin wäre inaktiv, die optische Aktivität wäre nur auf Rechnung des noch beigemengten Anhydroekgoninchlorhydrats zu setzen, so würde daraus eine Konzentration $c = 0,54$ folgen. Um festzustellen, ob dies möglich sei, habe ich eine mehr als zehnfach schwächere Lösung von Anhydroekgoninchlorhydrat in Wasser 0,05:100 bereitet und dieselbe auf ihr Verhalten gegenüber Permanganat zugleich mit obiger Hydroekgonidinchlorhydratlösung geprüft. Je 2 ccm der Lösungen wurden mit 1 ccm $\frac{n}{100} KMnO_4$ (0,316:1000) versetzt. Beim Anhydroekgonin trat fast momentan Entfärbung ein, während Hydroekgonidin etwa 15 Minuten rot gefärbt blieb. Der Grad der möglichen Verunreinigung wurde dann durch folgende Versuchsreihe ermittelt:

Einerseits wurden 2 ccm obiger Hydroekgonidinlösung, andererseits 0,2 — 0,4 — 0,6 — 0,8 — 1,0 — 1,2 ccm der Anhydroekgoninlösung 0,05:100 mit je 1 ccm Permanganatlösung versetzt. Entfärbung trat ein bei:

1,2 ccm nach 1' 5"

1,0 " " 1' 30"

0,8 " " 2' 15"

0,6 " " 3' 50"

0,4 " " 12' 50"

0,2 " " 20' noch rötlich

2 ccm Hydroekgonidin nach 12' 45".

Daraus folgt, daß in den 2 ccm Hydroekgonidinlösung, wenn man von anderen leicht oxydablen Verunreinigungen absehen will, nicht mehr als 0,0002 g Anhydroekgoninchlorhydrat enthalten sein konnten. Diesem Gehalte entspricht aber unter obigen Verhältnissen nur ein Drehungsvermögen von $\alpha_D = 0,01^{\circ}$, also innerhalb der Fehlergrenzen.

Anhydroekgonin konnte also höchstens in minimalen Spuren das Hydroekgonidin verunreinigen. Dieses Bedenken gegen die Richtigkeit meiner Untersuchungen konnte also ohne weiteres als beseitigt angesehen werden. Hingegen ist mir im Laufe der Untersuchung ein anderes aufgestoßen, nämlich daß die Drehung zum Teil durch beigemengtes l-Ekgoninchlorhydrat bedingt sein könnte. Das Ekgonin ist gegen Permanganat ebenfalls recht beständig und kann daher durch Permanganat nicht erkannt werden. Einige Versuche, welche in dieser Richtung angestellt wurden, sind noch nicht eindeutig genug, um jetzt schon darüber berichten zu können. Das soll in einer weiteren Abhandlung geschehen, die auch über die nachstehenden Versuche ergänzende Mitteilungen bringen soll.

Einwirkung von Natriumamylat auf freies Anhydroekgonin in amylalkoholischer Lösung.

Um feststellen zu können, ob bei der Reduktion des Anhydroekgonins zu Hydroekgonidin mit Natrium in amylalkoholischer Lösung die Systeme (1—3) in ihren optischen Funktionen unverändert bleiben können, haben wir freies Anhydroekgonin mit Amylalkohol, der zuvor durch Natriumzusatz in Amylalkoholat verwandelt worden war, mehrere Stunden am Rückflußkühler gekocht; wir haben also dabei dieselben Bedingungen obwalten lassen, wie sie nach Willstätter bei der Reduktion des Anhydroekgonins zu Hydroekgonidin inne gehalten werden, nur daß die Wirkung des naszierenden Wasserstoffs ausgeschaltet wurde. Nach mehrstündigem Kochen wurde mit Salzsäure angesäuert, zur Trockne eingedampft und mit absolutem Alkohol extrahiert. Beim Verdunsten desselben verblieben reichliche Mengen des in strahlenförmig angeordneten Nadeln krystallisierenden Anhydroekgoninchlorhydrats vom Schmp. 240—241°. Das daraus dargestellte Goldsalz schmolz bei 192°, $[\alpha]_D = -61,7^\circ$. Eine auch nur teilweise Inaktivierung war daher nicht eingetreten. Es darf daher wohl angenommen werden, daß die Systeme (1—3) auch bei der Reduktion zu Hydroekgonidin eine Veränderung nicht erleiden werden.

Anhydroekgonindibromid.

a) Rechtsdrehende Modifikation.

Als wir nach der Vorschrift von Eichengrün und Einhorn¹⁾ in einem Rundkolben mit aufgeschliffenem Kühler 20 g Anhydroekgoninchlorhydrat mit 15 g Eisessig und 40 g Brom (= 5 Atomen) zuerst im Wasserbade bis zur Lösung erwärmten und dann bis zum Verschwinden des Bromdampfes kochten, konnten wir das Reaktions-

¹⁾ Ber. 23, 2873 (1890).

produkt nicht wie genannte Autoren sofort zur Krystallisation bringen. Erst nach einigen Tagen schied sich eine gelblichrot gefärbte pulverige Substanz aus, welche bei 154° C. schmolz, während das Perbromid des Anhydroekgonindibromidbromhydrats in gut ausgebildeten Prismen krystallisiert und bei 145° schmelzen soll. In der Tat zeigte sich, daß die gewonnene Verbindung trotz Ueberschusses an Brom aus Anhydroekgoninbromhydrat-Perbromid bestand.

0,2030 g Substanz gaben 0,2793 g AuBr.

Berechnet für $C_9H_{10}NO_2 \cdot HBr \cdot Br_2$:

Br 58,82%

Gefunden:

58,60%.

Durch Einleiten von Wasserdampf in die konzentrierte wässerige Lösung wurde das Perbromid zerlegt; aus der wässerigen Lösung krystallisierten nadelförmige Krystalle, die sich durch den Schmelzpunkt -220° C — als Anhydroekgoninbromhydrat charakterisieren ließen.

Die Mutterlaugen von dem Perbromid des Anhydroekgonins wurden nur mit wenig Wasser verrieben, worauf sich dunkelrote Krystalle ausschieden, die in Uebereinstimmung mit den Angaben von Eichengrün und Einhorn für das Perbromid des Dibromids bei 145° C. schmolzen. Nach dem Zerlegen mit Wasserdampf schied sich aus der wässerigen Lösung ein schwerlösliches Salz in prismatischen Krystallen aus, das bei 180° schmolz und optisch rechtsdrehend war.

0,776 g zu 25,05 cem aufgelöst lenkten im 1,886 dm-Rohr den polarisierten Lichtstrahl um $1,75^{\circ}$ nach rechts ab: $[\alpha]_D = +29,95^{\circ}$. Da die Ausbeute an Anhydroekgonindibromid nur wenig befriedigte, haben wir die Methode etwas modifiziert, dabei aber ein linksdrehendes Dibromid erhalten.

b) Linksdrehende Modifikation.

Unter sonst gleichen Bedingungen wurde von dem Kochen der Lösung ganz abgesehen, da wir befürchteten, daß die geringe Ausbeute durch Nebenreaktionen, bedingt durch zu energische Einwirkung des Broms, veranlaßt sei. Es wurde daher bis zur Beendigung der Reaktion nur im Wasserbade erwärmt, was 25—30 Stunden in Anspruch nahm. Die Ausbeute war hier viel besser. Das Perbromid des Dibromids krystallisierte leicht aus, schmolz ebenfalls bei 145° und lieferte bei der Zersetzung mit Wasserdampf ein prachtvoll in abgestumpften, anscheinend regulären Doppelpyramiden (vierseitigen) krystallisierendes, leicht verwitterndes Hydrobromid vom Schmp. 188° . Aeußerlich stimmte also dieses Salz in seinen Eigenschaften mit dem Dibromidbromhydrat von Eichengrün und Einhorn überein. Jedoch enthielt unser Salz 4 Mol. Krystallwasser, während genannte Autoren für das in obiger Krystallform krystallisierende Salz $3H_2O$ und den Schmp. $181-182^{\circ}$,

für das wasserfrei in säulenförmigen monoklinen Prismen krystallisierende hingegen als Schmp. 187—188° angaben.

1. 0,2984 g Substanz gaben 0,0441 g H₂O bei 100°.

2. 0,3847 " " " 0,0560 " " "

Berechnet für C₉H₁₃NO₃Br₂·HBr + 4 H₂O: Gefunden:
15,40 % 14,80 und 14,60 %.

Es unterliegt also wohl keinem Zweifel, daß unsere linksdrehende Modifikation mit dem Präparat von Eichengrün und Einhorn nicht identisch ist, sondern, wie auch aus der Darstellungsweise geschlossen werden kann, die rechtsdrehende Modifikation.

Die optische Untersuchung ergab folgendes Resultat: 0,7435 g zu 25,05 ccm aufgelöst lenkten bei $l = 1,886$ die Ebene des polarisierten Lichtstrahles um $-4,6^\circ$ ab; daraus berechnet sich $[\alpha]_D = -82,2^\circ$.

Reduktionsversuche am Anhydroekgonindibromidbromhydrat.

Wie im theoretischen Teil ausgeführt wurde, haben wir das Dibromid dargestellt, weil wir hofften durch Reduktion desselben mit naszierendem Wasserstoff auf anderem Wege zum Hydroekgonidin gelangen zu können. Ein positiver Erfolg wäre von Bedeutung gewesen, weil wir bei der Darstellung des Hydroekgonidins nach Willstätter immerhin mit einer eventuellen teilweisen Inaktivierung rechnen mußten. Leider ist es uns aber nicht gelungen, das Dibromid zum Hydroekgonidin zu reduzieren, vielmehr fand dem Anscheine nach eine Rückbildung von Anhydroekgonin statt.

1. Reduktion mit Zink und Essigsäure.

1,2 g Dibromanhydroekgoninbromhydrat wurden mit 50 g 10%iger Essigsäure und reichlichen Mengen von Zinkstaub behandelt. Die Reaktionsflüssigkeit haben wir direkt auf das Drehungsvermögen in 1,886 dm langer Schicht untersucht und $\alpha_D = -1,6^\circ$ gefunden. Da die Flüssigkeit 57 ccm betrug, ließ sich daraus berechnen $[\alpha]_D = -40,3$ für Dibromanhydroekgoninbromhydrat, es hatte also sicher eine Einwirkung stattgefunden, da das Ausgangsmaterial $[\alpha]_D = -82,2^\circ$ besaß.

$[\alpha]_D = -80,8^\circ$ für Anhydroekgoninchlorhydrat, resp.

$[\alpha]_D = -66,3^\circ$ für Anhydroekgoninbromhydrat.

Der Wert auf Anhydroekgoninchlorhydrat berechnet, ist dem berechneten von $-61,5^\circ$ gegenüber wesentlich zu hoch. Es wurde daher angenommen, daß noch unverändertes Dibromid beigemischt sei und demgemäß noch einmal mit Zink und Essigsäure reduziert, ohne daß jedoch eine weitere Verminderung des Drehungsvermögens zu verzeichnen gewesen wäre.

Daß Zink und Essigsäure häufig nicht reduzierend, sondern unter Einführung einer Doppelbindung dehalogenisierend wirkt, ist aus

vielen Beispielen bekannt, so daß die Rückbildung von Anhydroekgonin nicht unwahrscheinlich ist. Eine Reduktion findet hingegen in der Regel statt bei Verwendung von Palladiumwasserstoff. So hat beispielsweise Zelinsky¹⁾ das Dijoddimethylchinit auf diese Weise in Hexahydroparaxylol verwandeln können.

2. Reduktion mit Palladiumwasserstoff.

1,3238 g Anhydroekgonindibromidbromhydrat wurden nach den Angaben von Zelinsky mit Zinkpalladium und rauchender Salzsäure behandelt. Auch hier wurde die Reaktionsflüssigkeit (60 ccm) direkt polarisiert. $\alpha_D = -1,5^\circ$, daraus berechnet sich bei $l = 1,886$,

$[\alpha]_D = -36,1^\circ$ für Anhydroekgonindibromidbromhydrat und

$[\alpha]_D = -72,3^\circ$ für Anhydroekgoninchlorhydrat.

Das Ergebnis war also im wesentlichen dasselbe. In beiden Fällen wurde das Reduktionsprodukt nicht isoliert, da, wie eingangs erwähnt, der eine von uns die Arbeit unterbrechen mußte. Es sollen jedoch diese Versuche mit etwas größeren Mengen wiederholt werden.

Das Additionsprodukt von Bromwasserstoff an Anhydroekgonin.

Das Anhydroekgoninhydrobromidbromhydrat wurde nach den Angaben von Eichengrün und Einhorn²⁾ durch 7 tägliches Erhitzen auf 100° von salzsaurem Anhydroekgonin mit der fünffachen Menge von mit Bromwasserstoff bei 0° gesättigtem Eisessig dargestellt. Aus der braunen Reaktionsflüssigkeit schieden sich gut ausgebildete, durchsichtige Krystalle aus, welche aber mit weißen pulverförmigen Massen durchsetzt waren. Die ersteren schmolzen bei 222°C. , bestanden also aus bromwasserstoffsäurem Anhydroekgonin. Die pulverigen Massen wurden durch Umkrystallisieren aus Wasser in schönen lichtbrechenden Prismen erhalten, die sich durch den Schmelzpunkt -250°C. — als Anhydroekgoninhydrobromidbromhydrat von der Formel $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{BrNO}_2 \cdot \text{HBr}$ erwiesen. Die optische Untersuchung ergab bei einer Lösung von 0,3138 g zu 25,05 ccm, bei $l = 1,886$, $\alpha = +1^\circ$. Folglich $[\alpha]_D = +42,3^\circ$.

Reduktionsversuche haben wir mit diesem Körper bisher nicht gemacht. Dieselben sollen noch nachgeholt werden. Ebenso soll versucht werden, im Anhydroekgoninhydrobromid das Bromatom durch Hydroxyl zu ersetzen, um auf diese Weise die Stellung desselben zu ermitteln. Es steht, wie erwähnt, zu erwarten, daß d- ϕ -Ekgonin dabei entstehen wird.

¹⁾ Ber. 3203 (1898).

²⁾ Ber. 23, 2888 (1890).