22. J. v. Braun und E. Müller: Umwandlung des Cocains in neue, physiologisch wirksame Substanzen.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau und dem Chemischen Institut der Universität und Technischen Hochschule Warschau.]

(Eingegangen am 6. November 1917.)

Die im Folgenden beschriebenen Versuche sind durch eine Beobachtung auf dem Gebiet der Morphinum-Alkaloide angeregt worden.

Wenn man das Kodein $C_{16}H_{14}O \begin{array}{c} \text{NCH}_3 \\ \diagup \text{OCH}_3 \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$ in das *N*- β -Oxyäthyl-dimethylamino-norkodid, $C_{16}H_{14}O \begin{array}{c} \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \diagup \text{OCH}_3 \\ \diagdown \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ überführt, in welchem

das alkoholische Hydroxyl des Kodeins verschwunden und an einer ganz anderen Stelle des Moleküls aufgetaucht ist¹⁾, so hat diese Verschiebung im Gegensatz zu der Verschiebung des basischen Stickstoffs innerhalb des Kodeinmoleküls²⁾ kein Verschwinden der physiologischen Wirkungen des Alkaloids zur Folge: sie werden nur schwächer. Derartige im Gebiet der Morphinum-Alkaloide durchführbare Umformungen leiden nun an einem großen Mangel: infolge der noch nicht völligen Aufklärung der Konstitution des Morphins bewegt man sich bis zu einem gewissen Grade immer auf schwankendem Boden und ist nicht in der Lage, das Strukturverhältnis des Ausgangsmaterials zu seinen Umwandlungsprodukten in allen Einzelheiten klar übersehen zu können; sind wir doch z. B., um auf das Verhältnis des Kodeins zum Oxyäthyl-dimethylamino-norkodid zurückzugreifen, noch nicht sicher darüber orientiert, ob das alkoholische Hydroxyl im Kodein sich zum Ringstickstoff tatsächlich, wie es die Knorr'sche Morphinformel verlangt, in δ -Stellung befindet.

Es schien uns aus diesem Grunde verlockend, den in der Morphinreihe experimentell in Angriff genommenen Gedanken auch im Bereiche von Verbindungen mit klar erkannter Konstitution an einigen Beispielen durchzuführen, und wir wandten uns in erster Linie den Solanaceen- und den Coca-Alkaloiden zu.

Bei der physiologischen Wirksamkeit der Tropeine (I.) spielt — abgesehen von der Gesamtstruktur und den sterischen Verhältnissen des Doppelringes — zweifellos die gleichzeitige Gegenwart des basischen Stickstoffs und des dazu γ -ständigen, mit dem Rest einer pas-

¹⁾ J. v. Braun und K. Kindler, B. 49, 2655 [1916].

²⁾ J. v. Braun, B. 49, 750 [1916].

senden Säure beladenen Hydroxyls die maßgebende Rolle, und für die Hauptalkaloide der Coca-Blätter (II.) kann dasselbe mit Hinzufügung

der zum Stickstoff β -ständigen Carbomethoxy- (oder -äthoxy-) Gruppe angenommen werden. Die Frage, deren experimentelle Lösung wir nun in Angriff nahmen, lautete: Was wird im physiologischen Sinne aus beiden Klassen von Verbindungen, wenn die acidylierten Hydroxylgruppen von ihren bisherigen Stellen verschwinden und an einer anderen Stelle des Moleküls — möglichst wieder in γ -Stellung zum Stickstoff — zum Vorschein kommen?

Rein strukturell läßt eine solche Frage verschiedene Lösungen zu: man kann daran denken, das acidylierte Hydroxyl in die Pyrrolidinhälfte des Moleküls zu verpflanzen, oder zweitens es als Acidyl-oxyalkyl-Rest, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_x$ —, also durch Vermittlung einer Methylen-, Dimethylen- oder Polymethylen-Kette, an ein beliebiges Ringkohlenstoffatom anzugliedern, oder auch endlich zu versuchen, wie das gerade beim Kodein geschah, das Stickstoffmethyl zu entfernen und durch einen Acidyl-oxyalkyl-Rest, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_x$ — von passender Länge zu ersetzen. Die praktisch beschränkten Möglichkeiten haben uns bis jetzt zu folgenden zwei Lösungen geführt, die verwirklicht werden konnten: Ausgehend vom Anhydro-ekgonin (Ekgonidin¹⁾) (IV.), das man bekanntlich leicht aus Cocain (III.) gewinnen kann, und über seinen Äthylester (V.) und den Ester des Hydro-ekgonidins (VI.) hinwegschreitend, konnten wir durch Reduktion der Carboxäthylgruppe den Aminoalkohol (VII.) erhalten, den wir kurz als Homotropin bezeichnen wollen; er trägt, wie das Tropin, ein zum Stickstoff γ -ständiges Hydroxyl und kann mit einer Reihe von Säuren, z. B. auch mit der Tropasäure, verestert werden (VIII.).

¹⁾ Für das Dihydro-anhydroekgonin hat Willstätter seinerzeit (B. 30, 702 [1897]) die sehr zweckmäßige Abkürzung des Namens in Hydroekgonidin vorgeschlagen. Wir halten es für richtig, noch einen Schritt weiter zu gehen und das Anhydroekgonin konsequenter Weise als Ekgonidin zu bezeichnen, ganz entsprechend den Bezeichnungen Tropin und Tropidin.

Entmethyliert man auf der anderen Seite den Stickstoff des Hydro-ekgonidineresters (VI.) oder, was besser geht, entmethyliert man

das Cocain (III.) zum Cyan-norcocain (IX.), verseift dieses zum Norekgonidin (X.), führt letzteres in den Norekgonidinerester (XI.) und durch Reduktion in den Norhydroekgonidinerester (XII.) über und gliedert schließlich an den sekundären Stickstoff den γ -Benzoyl-oxypropyl-Rest, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot$, an, so kommt man zu einer Verbindung (XIII.); die alle funktionellen Elemente des Cocains besitzt, wie im experimentellen Teil gezeigt wird, auch in der Konfiguration des die Carboxäthylgruppe tragenden Kohlenstoffatoms mit dem Cocain identisch ist, aber den benzoylierten γ -Hydroxylrest an einer ganz anderen Stelle des Moleküls trägt.

Die physiologische Untersuchung, die wir Hrn. Geh. Rat Pohl in Breslau verdanken, und über deren Einzelheiten später an anderer Stelle berichtet werden soll, zeigte nun, daß die Acidyl derivative des Homotropins — die Homotropeine, wie wir sie nennen wollen — den Tropeinen ganz analog wirken, und daß insbesondere die Verbindung mit der Tropasäure ein Mydriaticum von der Stärke des

Atropins ist¹⁾, und daß ferner die anästhesierende Wirkung des Cocains in dem Benzoyl-oxypropyl-norhydroekgonidinester ungeschwächt zum Vorschein kommt.

Das Resultat beantwortet also die eingangs aufgeworfene Frage einfach dahin, daß es auf die Stellung des acidylierten Hydroxyls im Tropanring gar nicht ankommt, daß es ebenso gut auch außerhalb angetragen werden kann.

Mit dieser Feststellung war die eng umschriebene Aufgabe, die wir uns zu Beginn der Untersuchung gestellt hatten, gelöst. Daß wir die Untersuchung noch ein wenig weiter ausdehnten, ergab sich ganz von selbst aus dem Wege, den wir bis zur Synthese von Benzoyl-oxypropyl-hydroekgonidinester durchlaufen mußten: es erschien näm-

¹⁾ Wir haben die Verbindung, da Homotropin schon als Bezeichnung für die Mandelsäureverbindung des Tropins existiert, nicht Homoatropin sondern Mydriasin genannt.

sich geboten, den auf diesem Wege befindlichen Norekgonidinner (XI.) auch in sein *N*-Benzoyl-oxypropyl-Derivat (XIV.) zu verwandeln. Hier ließ sich Bestimmtes über das pharmakologische Verhalten nicht sagen, und hier ergab sich ein ungemein interessantes Resultat; die Verbindung, die wir kurz als Ekkain bezeichnen wollen, ist nicht nur anästhetisch stärker wirksam, als das Cocain, sondern außerdem noch atoxisch, ferner in wäßriger Lösung gut sterilisierbar, stellt also ein Anästheticum von idealen Eigenschaften dar.

Wir glauben, daß die Fragestellung, von der wir ausgegangen sind, sich noch mehrfach wird variieren lassen, und daß ein Fortschreiten auf diesem Wege verheißungsvoll ist. Es dürfte manchen Beitrag zur Klärung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung liefern.

Versuchs-Teil.

1. Über das Homotropin.

Das Ekgonidin läßt sich in der von Einhorn¹⁾ zuerst angegebenen Weise mit fast 70 % Ausbeute in den Ekgonidin-äthylester überführen, dessen Beschreibung 10 Jahre später von Willstätter²⁾ und nach weiteren 10 Jahren von Liebermann³⁾ vervollständigt worden ist. Wir konnten die Angaben der drei Forscher über den Siedepunkt des Esters und die Schmelzpunkte seiner Salze vollkommen bestätigen. Anders erging es uns aber bei Hydrierung der doppelten Bindung im Ekgonidin. Diese Hydrierung ist seinerzeit von Willstätter mit Hilfe von Natrium und Amylalkohol durchgeführt worden und hat zu einem Hydro-ekgonidin geführt, das selber scharf schmolz, einheitlich schmelzende Salze lieferte und sich in einen einheitlich siedenden Äthylester mit gleichfalls scharf schmelzenden Derivaten überführen ließ. — Als wir an die Hydrierung des Ekgonidins herantraten, wandten wir, da wir für die spätere Homotropin-Darstellung des Hydro-ekgonidinner bedurften, den Ekgonidinner an und versuchten, ihm katalytisch mit Hilfe von Palladium Wasserstoff zuzuführen. Das gelingt auch sehr glatt: in methylalkoholischer Lösung nimmt der Einhornsche Ester bei Gegenwart einer Spur Palladiumchlorür und etwas wäßriger Gummilösung mit Leichtigkeit genau zwei Atome Wasserstoff auf, und wenn man auf dem Wasserbade den Methylalkohol verdunstet, Kaliumcarbonatlösung zusetzt und das abgeschiedene Öl fraktioniert, so destilliert das Produkt, das in fast quantitativer Ausbeute gefaßt werden kann, recht genau bei der von

¹⁾ B. 20, 1221 [1887]. ²⁾ B. 30, 702 [1897]. ³⁾ B. 40, 3602 [1907]

Willstätter angegebenen Temperatur (127—129° unter 12 mm) und zeigt auch in seinen äußeren Eigenschaften vollständige Übereinstimmung mit dem Willstätterschen Präparat. Große Unterschiede zeigen sich aber bei den Derivaten. Das Goldsalz, das ähnliche Löslichkeitseigenschaften wie bei Willstätter zeigt, scheidet sich aus Alkohol nicht in glänzenden, bei 121—122° schmelzenden Prismen, sondern in gelben Blättchen vom Schmp. 167° ab ($C_{11}H_{20}O_2NCl_4$ Au. Ber. Au 36.69. Gef. Au 36.75); das Jodmethylat stellt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol lange Nadeln dar, die nicht wie bei Willstätter bei 156°, sondern scharf bei 219° schmelzen.

0.1676 g Sbst.: 0.1166 g AgJ.

$C_{12}H_{22}O_2NJ$. Ber. J 37.45. Gef. J 37.60.

Als wir nun die Willstättersche Reduktion mit Natrium wiederholten, fanden wir, daß man die sämtlichen, von ihm beschriebenen Verbindungen der Hydro-ekgonidin-Reihe bekommt, vorausgesetzt, daß man nicht zu schnell reduziert. Läßt man die Reduktion möglichst schnell vor sich gehen und verarbeitet das gebildete Hydrierungsprodukt auf den Ester, so zeigt sich, daß er zwar nicht merklich verschieden siedet, analysenrein ist, auch analysenreine Salze liefert, daß diese Salze aber ganz unscharf zwischen den Willstätterschen und den vorhin angegebenen liegende Schmelzpunkte besitzen (Goldsalz 122—150°, Jodmethylat 170—205°). Offenbar wird also durch das Alkali eine Umlagerung im Molekül hervorgerufen, die bei kurzer Einwirkungsdauer unvollständig bleibt, und von der nach Analogie mit dem Übergang von Tropin in *ps*-Tropin und von Tropyllamin in *ps*-Tropyllamin von vornherein vermutet werden konnte, daß sie sich an dem unsymmetrischen, die Carboxylgruppe tragenden Kohlenstoffatom abspielt. Das ist in der Tat der Fall; denn wenn man den weiter unten beschriebenen Übergang von Hydro-ekgonidinester zu Homotropin durch alkalische Reduktion vollzieht, so ist es gleichgiltig, von welchem Ester man ausgeht; das Endprodukt ist stets dasselbe. Daraus geht hervor, daß beide Ester sich in Bezug auf optische Aktivität von einander unterscheiden müssen. Willstätter konnte zwar beim Chlorhydrat seines Hydro-ekgonidins in 10-prozentiger Lösung keine Drehung des Lichtes beobachten, das dürfte aber nur durch ihren geringen Betrag bedingt sein. Nimmt man den unverdünnten zugehörigen Ester, so findet man $[\alpha]_D^{21} = +11.63^\circ$, während der dem Ekgonidin in der Konfiguration entsprechende Hydroester $[\alpha]_D^{21} = +6.84^\circ$ zeigt. Wir schlagen vor, die Willstätterschen Verbindungen als *ps*-Hydro-ekgonidin und *ps*-Hydroekgonidinester, unseren Ester als Hydro-ekgonidinester zu bezeichnen.

Die Reduktion des einen oder anderen Esters zum Hydramiu wird nach der Ladenburgschen Methode mit etwa der zwei- und einhalbfachen Gewichtsmenge Natrium ausgeführt und gibt, wie gewöhnlich, um so bessere Ausbeuten, je trockner der Alkohol ist: sie kann bis auf 50 % der Theorie gebracht werden. Man macht schwach salzsauer, treibt den Äthylalkohol mit Wasserdampf ab, übersättigt den Rückstand mit Alkali und schüttelt mehrere Male mit Äther aus, bis nur noch wenig aufgenommen wird. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein Öl, das zuweilen schon beim Stehen, sicher aber beim Zerreiben mit Petroläther erstarrt, sich leicht in Wasser, Alkohol und Äther, schwer in Ligroin löst und daraus in schönen Nadeln vom Schmp. 85° krystallisiert.

0.1431 g Sbst.: 0.3650 g CO₂, 0.1333 g H₂O. — 0.1813 g Sbst.: 14.8 ccm N (17°, 750 mm).

C₉H₁₇ON. Ber. C 69.67, H 10.96, N 9.08.

Gef. » 69.56, » 10.42, » 9.37.

Das Chlorhydrat des Homotropins fällt in Äther fest aus, löst sich leicht in Wasser und Alkohol und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther bei 192°.

0.1758 g Sbst.: 0.1296 g AgCl.

C₉H₁₅ONCl. Ber. Cl 18.54. Gef. Cl 18.23.

Mit Goldchlorwasserstoffsäure gibt es eine feste, in heißem Wasser leicht lösliche Fällung des Golddoppelsalzes, das sich beim Erkalten fein krystallinisch abscheidet und bei 191° schmilzt.

0.1624 g Sbst.: 0.0644 g Au.

C₉H₁₅ONCl₄Au. Ber. Au 39.67. Gef. Au 39.60.

Das Homotropin-Pikrat ist schwer löslich in kaltem Alkohol und krystallisiert in schönen dünnen Nadeln vom Schmp. 208–209°; das Jod-methylat endlich, welches sich unter Erwärmung bildet, wird auch von kaltem Alkohol schwer aufgenommen und verflüssigt sich bei 300° nicht.

0.1616 g Sbst.: 0.1278 g AgJ.

C₁₀H₂₀ONJ. Ber. J 42.76. Gef. J 42.74.

Wandelt man es in das Chlorid um, das gleichfalls in Alkohol wenig löslich ist, und versetzt dessen wäßrige Lösung mit Platinchlorwasserstoffsäure, so scheidet sich nach genügendem Konzentrieren das Platindoppelsalz in glänzenden, roten, roten Krystallen vom Schmp. 183° ab; das Goldsalz krystallisiert aus heißem Wasser in schönen, gelben, glänzenden Blättchen, die bei 238° schmelzen.

0.1534 g Sbst.: 0.0594 g Au.

C₁₀H₂₀ONCl₄Au. Ber. Au 38.69. Gef. Au 38.72.

Wie der *ps*-Hydroekgonidinerester ist das Homotropin, das natürlich konfiguratv zum *ps*-Ester gehört, optisch-aktiv; für ein aus diesem

Ester hergestelltes Präparat fanden wir in alkoholischer Lösung (0.6004 g Substanz in 10 ccm Alkohol):

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+1.35^\circ \cdot 10}{1 \times 0.6004} = +22.48^\circ \text{ (in Alkohol),}$$

für ein aus dem Hydro-ekgonidinester hergestelltes Präparat (0.3236 g Substanz in 20 ccm Alkohol):

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+0.364^\circ \cdot 20}{1 \times 0.3236} = +22.50^\circ \text{ (in Alkohol).}$$

Beim Schmelzen findet kaum eine merkliche Änderung statt; selbst nach 36-stündigem Erhitzen im kochenden Wasserbad (also 15° über dem Schmelzpunkt) fanden wir die Schmelztemperatur unverändert und für die Drehung in Alkohol (0.6451 g in 10 ccm):

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+1.4^\circ \cdot 10}{1 \cdot 0.6451} = +21.70^\circ \text{ (in Alkohol).}$$

Vereinfachen läßt sich die Darstellung des Homotropins nicht dadurch, daß man den Ekgonidin-äthylester direkt der Ladenburgschen Reduktion unterwirft: man bekommt es dann — wohl dank der Gegenwart von geringen Mengen Ester — als ein sehr schwer krystallisierendes Öl, aus dem das reine Alkamin nur in minimaler Ausbeute gewonnen werden kann.

2. Über die Homotropeine.

Die Veresterung des Hydroxyls im reinen Hydramin läßt sich, wie uns kleine Vorversuche gezeigt haben, mit Hilfe einer Reihe von organischen Säuren durchführen. Genauer untersucht haben wir einstweilen die mit Benzoesäure, Mandelsäure und Tropasäure entstehenden Homotropeine. Unter ihnen ist die Benzoylverbindung am leichtesten zu gewinnen. Man erhält sie als salzsaures Salz, wenn man Homotropin in etwa dem fünffachen Volum Chloroform löst, etwas mehr als die berechnete Menge Benzoylchlorid zugibt, wobei sofort unter Erwärmung Reaktion eintritt, eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und durch Zugabe von Äther das Chlorhydrat ausfällt. Es scheidet sich als Öl ab und ist fast ganz rein. Um die letzten Spuren Homotropin wegzubringen, löst man es in Wasser und setzt die Benzoylverbindung mit 10-prozentiger Pottaschelösung in Freiheit, wobei das Hydramin gelöst bleibt. Nach dem Ausschütteln mit Äther und Verdunsten des Äthers bleibt die neue Verbindung als dickes, nicht krystallisierendes Öl zurück, welches, da auch das Chlorhydrat nur ölig erhalten wurde, in Form des Platinsalzes zur Analyse gelangte; dieses fällt als amorpher, gelber Niederschlag aus, der sich sehr schwer in Wasser und Alkohol löst und bei 201° schmilzt.

0.1624 g Sbst.: 0.2463 g CO₂, 0.0704 H₂O. — 0.1564 g Sbst.: 0.0329 g P

C₃₂H₄₄O₄N₂Cl₆Pt. Ber. C 41.37, H 4.77, Pt 21.03.

Gef. » 41.37, » 4.88, » 21.00.

Das Goldsalz fällt zuerst klebrig aus, wird aber allmählich ganz fest aus heißem Wasser, von dem es schwer aufgenommen wird, scheidet es sich in feinen Nadeln, die bei 161° schmelzen, einige Grade vorher aber sintern. Das Pikrat krystallisiert aus Alkohol, der es schwer löst, in Form citronengelber Nadelchen vom Schmp. 177°.

Bei der Tropasäure versuchten wir anfangs die Ladenburgsche Veresterungs-Methode — wiederholtes Eindampfen des Hydramins und der Oxyssäure bei Gegenwart sehr verdünnter Salzsäure — anzuwenden, die bekanntlich außer beim Tropin auch bei anderen Oxybasen mit gutem Erfolg angewandt worden ist¹⁾, wir konnten aber in unserem Fall eine Veresterung nicht erzielen: die Oxybase blieb völlig unangegriffen. Um so besser waren aber die Resultate, die wir nach dem vor nicht langer Zeit von Wolffenstein und Mamlock²⁾ angegebenen Verfahren erhielten, das auf der Anwendung des am Hydroxyl acetylierten Tropasäurechlorids und nachträglicher Abspaltung des Acetylrestes aus dem Tropin beruht.

Wenn man, ganz wie es die Verfasser beim Tropin getan haben, salzsaures Homotropin mit Acetyl-tropasäurechlorid (1 Mol.) übergießt, so findet zunächst keine Einwirkung statt; sie tritt erst recht stürmisch beim Anwärmen auf dem Wasserbade ein und wird durch ½stündiges Erwärmen zu Ende geführt. Mit Alkali erhält man wie beim Tropin einen öligen Acetyl-tropasäureester, der auch ölige Salze liefert, und den wir daher gar nicht isoliert haben. Vielmehr verfahren wir wie beim Tropin so, daß wir den Kolbeninhalt mit der etwa dreifachen Menge Wasser versetzten und die beim Umschütteln und schwachem Anwärmen resultierende klare Lösung drei Stunden stehen ließen. Wie beim Tropin scheidet dann 10-prozentige Lauge den Tropasäureester des Homotropins als Öl ab, das aber im Gegensatz zum Atropin nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Wie das Atropin löst es sich schwer in Wasser, sehr leicht in Alkohol, weniger leicht in Äther.

Auch das Chlorhydrat ist — wie beim Atropin — ölig, liefert aber ein festes, auch in heißem Wasser schwer lösliches Platinsalz, das bei 185° sintert und bei 192° schmilzt.

0.1231 g Sbst.: 0.1931 g CO₂, 0.0550 g H₂O. — 0.1318 g Sbst.: 0.0254 g Pt.

C₃₆H₅₂O₆N₂Cl₆Pt. Ber. C 42.52, H 5.16, Pt 19.25.

Gef. » 42.80, » 4.99, » 19.27.

¹⁾ Vergl. z. B. Harries, A. 296, 328 [1897]. ²⁾ B. 41, 723 [1903]

Das Goldsalz fällt als wachsartige Masse aus, ist leicht in Alkohol, schwerer in Wasser löslich und konnte nicht gut krystallisiert erhalten werden.

Wenn man Homotropin mit Mandelsäure ganz nach der Ladenburgschen Vorschrift (vergl. oben) zu verestern versucht, so ist die Reaktion eine unvollständige. Das Resultat wird besser, wenn man den Eindampfungsrückstand, der einen dicken Sirup darstellt, mit etwas Wasser und einem Tropfen konzentrierter Salzsäure in ein Kölbchen spült und im Vakuum auf 150° erwärmt, bis keine Wasserdämpfe mehr kommen. Der zähe Rückstand liefert nach dem Aufnehmen mit Wasser, Ansäuern, Ausäthern der Mandelsäure, auf Zusatz von Sodälösung das neue Homotropein¹⁾ in 50 % Ausbeute als ein Öl, das dieselben Löslichkeitseigenschaften wie das Atropin besitzt, ein öliges Chlorhydrat, aber ein festes Platinsalz (Schmp. 192°) liefert. Besser — mit 80 % Ausbeute — gewinnt man die Verbindung, wenn man von Acetyl-mandelsäurechlorid ausgeht¹⁾ und ganz wie beim Tropasäureester verfährt.

Analyse des Platinsalzes:

0.1534 g Sbst.: 0.2306 g CO₂, 0.0709 g H₂O. — 0.1527 g Sbst.: 0.0301 g Pt.

C₃₄H₄₈O₆N₂Cl₆Pt. Ber. C 41.23, H 4.89, Pt 19.75.

Gef. » 41.00, » 5.16, » 19.71.

3. Über den *N*-Benzoyl-oxypropyl-norhydroekgonidin-äthylester.

Für die Darstellung des Norhydroekgonidinessers XI, von dessen sekundärem Stickstoff aus wir zum gewünschten benzylierten Oxyamin XII aufzurücken hatten, boten sich als Ausgangsmaterial drei Verbindungen der Tropanreihe: das Cocain (III.), das veresterte Ekgonidin (IV.) und das veresterte Hydro-ekgonidin (V.). Wir überzeugten uns, daß es zweckmäßig ist, mit der Entmethylierung beim Cocain zu beginnen und dann erst die vom Cocain- zum Hydro-ekgonidin-Skelett führenden Etappen zu durchlaufen, als umgekehrt erst den Cocainring in den Hydro-ekgonidinring zu verwandeln und zum Schluß die Entmethylierung eintreten zu lassen.

Bekanntlich läßt sich in den nächsten Cocain-Abkömmlingen (Benzoyl-ekgonin und Ekgonin) das Stickstoffmethyl durch oxydativen Abbau²⁾ entfernen, und wir zweifeln nicht daran, daß das so darstell-

¹⁾ Das noch nicht in der Literatur beschriebene Acetyl-mandelsäurechlorid wurde ganz wie das Acetyl-tropasäurechlorid (Wolffenstein und Mamlock) mit Thionylchlorid dargestellt und als dickes gelbes Öl von ziemlich scharfem Geruch erhalten.

²⁾ Einhorn, B. 21, 3031 [1888]; Einhorn und Friedländer, B. 26, 1489 [1893].

bare Norekgonin sich ohne Schwierigkeiten in das Nor-anhydroekgonin (Norekgonidin) wird überführen lassen. Von einer Ausdehnung unserer Versuche nach dieser Richtung nahmen wir trotzdem Abstand, da die oxydative Darstellung des Norekgonins sich bei größeren Mengen als zu umständlich erwies und zu schlechte Ausbeuten lieferte, und da wir ferner bei Vorversuchen fanden, daß man weit bequemer zum Ziele kommt, wenn man Bromcyan als Entmethylierungsmittel anwendet. Daß beim Tropan (XV.) die Entmethylierung zum Nor-tropan durchgeführt werden kann, und daß sie, entsprechend der Verankerung des Stickstoffs in einen Pyrrolidin-Ring von einer umfangreichen Ringsprengung begleitet ist, hat der eine von uns bereits vor mehreren Jahren gezeigt¹⁾; unsere Befürchtungen, daß beim Cocain (III.) mit der gleichen Doppelringstruktur die Ringsprengung mindestens denselben Umfang haben und die Herausarbeitung des Cyankörpers (IX.) sehr erschweren würde, hat sich zum Glück nicht als zutref-

fend erwiesen: im Gegenteil, wir stellten fest, daß die Ringsprengung hier ganz in den Hintergrund tritt, daß also die Substitution an den zwei Ringkohlenstoffatomen den Zusammenhalt der Ringatome sehr festigt, und daß das gewünschte Produkt IX mit größter Leichtigkeit gefaßt werden kann.

Zu seiner Darstellung verfährt man in der Weise, daß man 100 g Cocain in 200 cem Chloroform löst, 30 g Bromcyan zusetzt, 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, das Chloroform verjagt und den festen, etwas zähen Rückstand mit Wasser gut zerreibt. Während von letzterem in einer 8—9 g betragenden Menge ein fester Stoff aufgenommen wird, der nach dem Eindampfen, Lösen in Alkohol und Fällen mit Ather

¹⁾ B. 44, 1252 [1911].

rein weiß ist, und sich als durch wenig bromwasserstoffsäures Cocain verunreinigtes Cocain-Brommethylat erweist, bleibt das meiste als gelbliche, schwach klebrige Masse zurück. Löst man heiß in Alkohol, setzt wenig Wasser zu und läßt langsam erkalten, so krystallisiert in einer 62—65 g betragenden Menge das sofort reine Cyan-norcocain (IX.) aus, während im schwach bromhaltigen Filtrat im wesentlichen das Ringspaltungsprodukt zurückbleibt, dessen Untersuchung wir einstweilen zurückgestellt haben. Das Cyan-norcocain schmilzt bei 123—124°, ist in Wasser ganz unlöslich, leicht löslich in heißem, ziemlich schwer löslich in kaltem Alkohol, spielend leicht löslich in Chloroform und fast unlöslich in Äther.

0.1377 g Sbst.: 0.3273 g CO₂, 0.0727 g H₂O. — 0.1185 g Sbst.: 9.5 ccm N (20°, 748 mm).

C₁₇H₁₈O₄N₂. Ber. C 64.97, H 5.73, N 8.92.

Gef. » 64.82, » 5.87, » 9.03.

Gegen Wasser ist die Verbindung auffallend beständig: während Cocain damit bei 100° innerhalb von 10 Stunden vollständig zu Benzoyl-ekgonin verseift wird ¹⁾, ist beim Cyan-norcocain nach 24 Stunden nicht die geringste Veränderung zu merken, ja auch bei 120° konnte es nach 6 Stunden ganz unverändert zurückgewonnen werden. Es erwies sich infolgedessen auch nicht möglich, zum Cyan-norekgonin zu gelangen: versucht man nämlich die Verseifung durch Kochen mit Säuren durchzuführen, so zeigt sich, daß dann zwar die Benzoyl- und die Estergruppe einer Verseifung anheimfallen, gleichzeitig aber auch — sowohl bei Anwendung von verdünnter, wie von konzentrierter Säure — der Cyankomplex verändert wird und wahrscheinlich teilweise in den Harnstoffkomplex übergeht: einheitliche Produkte der Verseifung zu fassen, war uns aber bei aller Variation der Versuchsbedingungen nicht möglich. Ganz unerwartet günstig für den Gang unserer Versuche erwies sich nun das Resultat der Einwirkung von konzentrierter Salzsäure bei einer 100° wenig überschreitenden Temperatur: es findet hierbei nicht nur totale Verseifung, sondern zugleich auch Wasseraustritt statt, und man gelangt in einer Operation zum Nor-ekgonidin:

¹⁾ Einhorn, B. 21, 48 [1888].

Das ist bemerkenswert, wenn man bedenkt, daß Ekgonin zur Umwandlung in Ekgonidin 2 Stunden mit Phosphoroxychlorid gekocht¹⁾ und Cocain 4 Stunden mit Eisessig, der mit Chlorwasserstoff gesättigt ist, auf 140° erhitzt werden muß²⁾.

Zur Darstellung von Norekgonidin erhitzt man die Cyanverbindung 4 Stunden lang mit der vierfachen Menge rauchender Salzsäure auf 120°, dampft den von Benzoesäure-Krystallen erfüllten Inhalt des Rohres, in dem ziemlicher Druck herrscht, zur Trockne ein, nimmt mit heißem Alkohol auf, filtriert vom Salmiak und fällt das salzsaure Ekgonidin mit Äther. Es scheidet sich sofort analysenrein und in theoretischer Ausbeute ab.

0.1364 g Sbst.: 0.2540 g CO₂, 0.0838 g H₂O. — 0.1822 g Sbst.: 0.1388 g AgCl.

C₈H₁₂O₂NCl. Ber. C 50.65, H 6.40, Cl 18.74.
Gef. » 50.78, » 6.87, » 18.84.

Das Salz löst sich leicht in Wasser und schmilzt bei 257°. Behandelt man es in der üblichen Weise mit Silberoxyd, filtriert, entsilbert das Filtrat mit Schwefelwasserstoff und dampft ein, so bleibt das feste, in Alkohol sehr schwer lösliche Nor-ekgonidin zurück, das sich nach dem Verreiben mit Alkohol und scharfem Abaugen analysenrein erweist. Es schmilzt fast bei derselben Temperatur, wie das Chlorhydrat, nämlich bei 254—255°.

0.1351 g Sbst.: 0.3101 g CO₂, 0.0917 g H₂O. — 0.1288 g Sbst.: 10.2 ccm N (22°, 758 mm).

C₈H₁₁O₂N. Ber. C 62.70, H 7.24, N 9.15.
Gef. » 62.60, » 7.54, » 8.91.

In Wasser löst sich das Nor-ekgonidin leicht mit neutraler Reaktion; es entfärbt momentan Permanganatlösung.

Mit Platinchlorwasserstoffsäure findet auch in ganz konzentrierter Lösung keine Fällung statt (im Gegensatz zum Ekgonidin); läßt man die Flüssigkeit im Exsiccator verdunsten und zerreibt den Rückstand mit nicht zu viel absolutem Alkohol, so erfolgt die Abscheidung des feinpulverigen Platindoppelsalzes, das sich in Alkohol ziemlich leicht löst, von 240° ab schwärzt und bei 251° schmilzt.

0.1623 g Sbst.: 0.0446 g Pt.

C₁₆H₂₄O₄N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 24.24. Gef. Pt 27.43.

Auch das Golddoppelsalz des Nor-ekgonidins ist in Wasser recht löslich; beim Verdunsten der Lösung krystallisiert es in schönen, gelben Blättchen vom Schmp. 204°.

¹⁾ Einhorn, B. 20, 1221 [1887]. ²⁾ Einhorn, B. 21, 3035 [1888].

Der Äthylester¹⁾ kann in der üblichen Weise gewonnen werden, wenn man das Norekgonidin-chlorhydrat mit der zehnfachen Menge Alkohol übergießt, in die auf dem Wasserbade siedende Lösung trocknen Chlorwasserstoff 2 Stunden lang einleitet, den Alkohol verjagt, zum Rückstand konzentrierte Kaliumcarbonat-Lösung zusetzt und das abgeschiedene Öl in Äther aufnimmt. Es siedet nach dem Trocknen unter 25 mm völlig konstant bei 157° als farblose Flüssigkeit von basischem Geruch, die sich in erheblicher Menge in kaltem, etwas weniger leicht in warmem Wasser löst. Die Ausbeute beträgt rund 70%.

0.1328 g Sbst.: 0.3216 g CO₂, 0.1029 g H₂O.

C₁₀H₁₅O₂N. Ber. C 66.25, H 8.34.

Gef. » 66.10, » 8.64.

Das Chlorhydrat fällt in Äther ölig aus und löst sich spielend leicht in Alkohol. Setzt man Äther zu, so scheidet es sich zunächst auch ölig ab, verwandelt sich aber beim Stehen allmählich in prachtvolle, lange, ungemein hygroskopische Nadeln. Der Schmelzpunkt, der um 145° herum liegt, konnte daher nicht mit voller Schärfe bestimmt werden. Das Platinsalz ist im Gegensatz zum Platinsalz des Ekgonidin-äthylesters²⁾ in Wasser so löslich, daß sich auch in konzentrierter Lösung nichts abscheidet. Das Goldsalz fällt zunächst als Öl aus, verwandelt sich aber bald in ein Aggregat gelber Blättchen vom Schmp. 133°. Die Nitrosoverbindung stellt ein auch nach Tagen nicht erstarrendes gelbbraunes Öl dar; gleichfalls ölig ist der mit Hülfe von Phenylsenföl sich unter Erwärmung bildende Phenylsulfoharnstoff; dagegen stellt die nach der Schotten-Baumannschen Methode erhaltliche Benzoylverbindung einen festen Körper dar, der sich leicht in Alkohol löst und daraus mit Wasser als feines Krystallmehl vom Schmp. 114° ausgespritzt werden kann.

Daß der Übergang des Ekgonidin-äthylesters in Cyan-norekgonidinester und Ekgonidin:

¹⁾ Da es für die physiologische Wirksamkeit des Cocains ohne Belang ist, ob darin die Carboxylgruppe mit Methyl- oder Äthylalkohol verestert ist, so haben wir die weiteren Versuche ruhig mit den Äthylestern ausgeführt.

²⁾ Einhorn, B. 20, 1225 [1887].

sich unter allen Umständen mit viel schlechterer Ausbeute, als der analoge Übergang von Cocain bewerkstelligen lassen würde, war mit voller Sicherheit deshalb zu erwarten, weil nach allen bisherigen Erfahrungen¹⁾ die zum Stickstoff β : γ -ständige Doppelbindung im Ekgonidine-ter eine lockere Bindung des Stickstoffs an das mit dem Sternchen bezeichneten Kohlenstoffatom bedingen und daher einer umfangreichen Ringsprengung Vorschub leisten mußte.

Das ist auch in der Tat der Fall. Bringt man den Ester bei Gegenwart von Äther mit Bromcyan zusammen, läßt, nachdem die erste, mit einer Erwärmung verbundene Reaktion vorüber ist, noch 10 Minuten stehen, filtriert nach Zusatz von mehr Äther von den abgeschiedenen quartären Verbindungen ab, schüttelt die ätherische Lösung mit verdünnter Säure aus und läßt verdunsten, so hinterbleibt ein sehr stark bromhaltiges Öl, das weder krystallisiert, noch unersetzt destilliert werden kann. Erhitzt man es mit konzentrierter Salzsäure auf 120°, dampft den in diesem Fall dunklen und von etwas Harz durchsetzten Rohrinhalt ein, reinigt den Rückstand mit Alkohol und Äther und behandelt in der früher angegebenen Weise mit Silberoxyd und Schwefelwasserstoff, so erhält man einen dunklen Körper, aus dem man zwar durch Behandlung mit Alkohol reines Nor-ekgonidin isolieren kann, aber mit nur ganz schlechter Ausbeute (0.6 g aus 10 g Ester). Für die Nor-ekgonidin-Darstellung kommt dieser Weg jedenfalls nicht in Frage. Von Bedeutung war für uns der Versuch deshalb bloß, weil er zeigte, daß die mit konzentrierter Salzsäure aus Cyan-norococain erfolgende Wasserabspaltung an derselben Stelle, wie mit Phosphoroxychlorid und Eisessig-Chlorwasserstoff (vgl. oben) erfolgt.

Das Nor-ekgonidin und sein Ester werden sich ohne Zweifel genau wie das Ekgonidin an der Doppelbindung mit Natrium und Amylalkohol hydrieren lassen. Da diese Reduktion aber (vergl. S. 240) die Konfiguration des die Carboxäthylgruppe tragenden Kohlenstoffatoms ändert und uns (daran gelegen war, das Cocain-Ringgebilde bis auf die Eliminierung des $-\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ -Komplexes möglichst intakt zu erhalten, so wandten wir, um zur Nor-hydroekgonidin-Reihe zu gelangen, die Paalsche Reduktion an.

Sie verläuft in der beim Ekgonidin-ester angegebenen Weise völlig glatt und liefert die wasserstoffreichere Verbindung als schwach basisch riechendes Öl, das unter 19 mm bei 135—137° siedet, also ähnlich tiefer im Vergleich zum Nor-ekgonidinester, wie der Hydro-ekgonidinester im Verhältnis zum Ekgonidin-ester.

¹⁾ B. 47, 3023 [1914].

0.1125 g Sbst.: 0.2698 g CO₂, 0.0961 g H₂O.

C₁₀H₁₇O₂N. Ber. C 65.57, H 9.29.

Gef. » 65.40, » 9.49.

In Wasser löst sich der Ester nur ganz wenig; für das spezifische Gewicht fanden wir $[\alpha]_d^{19} = 1.0856$, für die Drehung

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+ 1.596^\circ}{0.25 \cdot 1.0856} = + 5.881^\circ.$$

Das Chlorhydrat fällt in Äther fest aus, ist leicht löslich in Alkohol und zieht an der Luft Feuchtigkeit an; es schmilzt bei 149–150°. Zur Analyse wurde es im Vakuum bei 70° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1094 g Sbst.: 0.2195 g CO₂, 0.0846 g H₂O. — 0.0174 g Cl

C₁₀H₁₈O₂NCl. Ber. C 54.65, H 8.26, Cl 16.14.

Gef. » 54.77, » 8.65, » 15.90.

Das Platinsalz scheidet sich wie beim wasserstoffärmeren Ester auch in konzentriertester Lösung nicht ab; das Goldsalz ist wie dort schwerer löslich, fällt als Öl aus und wandelt sich ziemlich schnell in eine feste Kristallmasse vom Schmp. 110° um. Ölig ist wie beim Nor-ekgonidinerester die Nitrosoverbindung und im Gegensatz zu diesem das Benzoylderivat.

Vom Hydro-ekgonidinerester dürfte man der Theorie nach mit ähnlich guter Ausbeute zum Cyan-norhydroekgonidin-ester und weiterhin zum Nor-hydroekgonidin wie vom Cocain zum Nor-ekgonidin kommen. Wir haben diesen Weg deshalb nicht weiter ausprobiert, weil ein kleiner, mit dem hydrierten Ester angestellter Verseifungsversuch uns lehrte, daß das salzsaure Nor-hydroekgonidin und das Nor-hydroekgonidin selbst, weit löslicher als die zwei wasserstoffärmeren Verbindungen sind — ganz entsprechend den Verhältnissen in der Ekgonidin- und Hydro-ekgonidin-Reihe¹⁾ —, ihre Isolierung daher, die an sich nichts Neues geboten hätte, sicher ziemlich verlustreich gewesen wäre.

Der letzte, uns von dem Ziel unserer Untersuchung trennende Wegabschnitt, der Ersatz des Wasserstoffs am Stickstoff des Nor-hydroekgonidin-Esters durch den γ -Benzoyl-oxypropyl-Rest, konnte im Anschluß an frühere Versuche über die Synthese von γ -Oxybasen²⁾ ohne jede Schwierigkeit zurückgelegt werden.

Man erwärmt den mit dem gleichen Volum Benzol versetzten Ester (2 Mol.) mit 1 Mol. Benzoesäure- γ -brompropylester, Br.(CH₂)₃.O.CO.C₆H₅, mehrere Stunden im Wasserbad, schüttelt mit verdünnter Salzsäure aus, fügt etwas mehr als die berechnete Menge Natriumnitrit zu, äthert nach 2-stündigem Stehen die Nitrosoverbindung aus und fällt die tertiäre Base mit Alkali. Sie scheidet sich als ein leicht

¹⁾ Willstätter, B. 30, 702 [1897]. ²⁾ J. v. Braun, B. 49, 966 [1916].

in Äther lösliches, auch bei andauerndem Abkühlen nicht krystallisierendes Öl ab; das Chlorhydrat fällt in Äther zunächst ölig aus, wird aber beim Umlösen aus Alkohol-Äther fest und läßt sich bei nochmaligem vorsichtigen Fällen mit Äther aus der alkoholischen Lösung in schönen, langen Nadeln erhalten. Es ist leicht löslich in Wasser und Alkohol und schmilzt bei 142°.

0.1588 g Sbst.: 0.3557 g CO₂, 0.1050 g H₂O. — 0.1209 g Sbst.: 0.0110 g Cl¹⁾.

C₂₀H₂₈O₄NCl. Ber. C 62.88, H 7.39, Cl 9.29.

Gef. » 62.50, » 7.56, » 9.17.

Das Platinsalz fällt zunächst dickölig aus, verwandelt sich aber bald in eine orangegelbe Krystallmasse vom Schmp. 94—95°. In heißem Wasser und Alkohol ist es schwer löslich. Auch das Goldsalz erhält man zuerst als Öl; nach mehreren Stunden erst wird es fest und schmilzt dann bei 127—128°. Von heißem Wasser wird es wenig, etwas mehr von heißem Alkohol gelöst.

4. Über das Ekkain.

Genau in derselben Weise wie der Benzoyl-oxypropyl-norhydroekgonidin-ester läßt sich auch aus dem Nor-ekgonidinester das zugehörige Benzoyl-oxypropyl-Derivat (das Ekkain, XIV.) gewinnen. Es ist, wie die wasserstoffreichere Verbindung ölig, liefert aber ein durch Umlösen aus Alkohol-Äther leicht fest zu erhaltendes, reines Chlorhydrat. Dieses schmilzt bei 117°, ist leicht löslich in Wasser, aber nicht hygroskopisch, wird sehr leicht von heißem, nicht allzu leicht von kaltem Alkohol aufgenommen.

0.1272 g Sbst.: 0.2935 g CO₂, 0.0805 g H₂O. — 0.1189 g Sbst.: 0.0444 g AgCl.

C₂₀H₂₆O₄NCl. Ber. C 63.22, H 6.90, Cl 9.35.

Gef. » 62.98, » 7.00, » 9.24.

Mit Platinchlorid gibt es einen auch in heißem Wasser sehr schwer löslichen amorphen, voluminösen Niederschlag von dem sehr niedrigen Schmp. 69—70°.

Das Ekkain-pikrat stellt ein sehr langsam krystallisierendes Öl dar, das nach völligem Festwerden bei 139—141° schmilzt. Das Ekkain-jodmethylat bildet sich unter schwacher Erwärmung, ist leicht in heißem, schwer in kaltem Alkohol löslich und schmilzt bei 194—195°.

0.1436 g Sbst.: 0.0698 g AgJ.

C₂₁H₂₈O₄NJ. Ber. J 26.18. Gef. J 26.27.

¹⁾ Nach Dennstedt.

Die Durchführung der vorstehend beschriebenen Versuche wurde uns durch das freundliche Entgegenkommen der Chemischen Werke in Grenzach sehr erleichtert, die uns in reichlichster Menge wertvolles Ausgangsmaterial zur Verfügung stellten, und denen wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen möchten¹⁾.

Dresden, Anfang November 1917.

23. E. Müller: Über eine neue Synthese der Tropasäure.

[Aus dem Chem. Institut der Universität und Techn. Hochschule Warschau.]

(Eingegangen am 6. November 1917.)

Die bisher bekannten Synthesen der Tropasäure²⁾,

nehmen bekanntlich alle ihren Weg über die Atropasäure,

die ihrerseits mit Acetophenon, $\text{C}_6\text{H}_5.\text{CO}.\text{CH}_3$, als Ausgangsmaterial aufgebaut wird, und sind alle zu umständlich, um praktisch für die Herstellung dieser wichtigen Pflanzensäure von Bedeutung zu sein. Gelegentlich der in Gemeinschaft mit Hrn. Prof. v. Braun ausgeführten Synthese des Homotropins und seines Tropasäureesters, des Mydriasins³⁾, tauchte in mir daher der Wunsch auf, auch die Tropasäure leichter als bisher synthetisch zugänglich zu machen. Auf dem bisher eingeschlagenen Wege, durch Benutzung des fertigen Kohlenstoffskeletts mit dem Benzolkern und den Kohlenstoffatomen

1 und 2 der Tropasäure, $\text{C}_6\text{H}_5.\text{CH} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{CH}_2.\text{OH} \\ \searrow \text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$, war die Aussicht hier-

für äußerst gering, da wohl alle in Betracht kommenden Varianten dieses Grundgedankens schon zur Genüge durchprobiert worden sind. Dagegen stellte sich beim Studieren der Literatur heraus, daß man der zweiten in Betracht kommenden Möglichkeit, das aus dem Benzolkern und den Kohlenstoffatomen 1 und 3 der Tropasäure

¹⁾ Vergl. auch die Patentanmeldungen der genannten Firma: D. R.-P. 296 742 (Homotropin), D. R.-P. 299 806 (Homotropeine) und D. R.-P. 301 139 (Ekkain).

²⁾ Ladenburg, B. 13, 2041 [1880]; Spiegel, B. 14, 235 [1881]; Merling, A. 209, 1 [1881].

³⁾ Vergl. die voranstehende Mitteilung.