

280. Alfred Einhorn: Ueber Ecgonin.

[Mittheilung aus dem organischen Laboratorium der königl. technischen Hochschule zu Aachen.]

(Eingegangen am 12. April.)

Das Cocaïn und dessen Spaltungsproduct Ecgonin sind in der letzten Zeit vielfach untersucht worden. C. E. Merck ¹⁾ ist es dabei gelungen das salzsaure Ecgonin durch 10stündiges Erhitzen mit Phosphorpentachlorid und Chloroform in geschlossenen Röhren in eine neue basische Verbindung überzuführen, welche er allerdings nicht rein darzustellen vermochte. Wohl aber gelang es ihr krystallisirendes Golddoppelsalz zu erhalten. Zur Isolirung desselben wurde der Röhreninhalt mit Wasser ausgeschüttelt, die ganze Menge der vorhandenen Salzsäure und Phosphorsäure mit Silberoxyd entfernt und aus der eingeeengten Flüssigkeit das Goldsalz ausgefällt. Es erwies sich als nach der Formel $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3$ zusammengesetzt und zeigt, dass hier das Salz einer Base vorliegt, welche aus dem Ecgonin durch Austritt der Elemente des Wassers entstanden ist für welche ich den Namen Anhydroecgonin in Vorschlag bringen möchte. Schon als die kurze Mittheilung von C. E. Merck erschien, hatte ich eine viel einfachere Methode zur Herstellung der neuen Base ausgearbeitet, welche besonders dadurch ausgezeichnet ist, dass sie nahezu quantitative Ausbeuten gewährt und also gestattet in reichlicher Menge und absoluter Reinheit das für eine Untersuchung notwendige Material herzustellen. Ich habe mich deshalb auch nicht durch die Merck'sche Veröffentlichung veranlasst gesehen auf die Weiterführung meiner Arbeit zu verzichten.

Herstellung von Anhydroecgonin.

Als Ausgangsmaterial habe auch ich das salzsaure Ecgonin gewählt und zwar wurden je 20 g desselben mit 100 g Phosphoroxychlorid 2 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Hierbei löst sich das Chlorhydrat nach und nach auf. Nach beendigter Reaction trägt man die Flüssigkeit, um das überschüssige Phosphoroxychlorid zu zerstören, in Wasser ein, wobei starkes Erwärmen eintritt. Nach erfolgter Abkühlung gelingt es aus der verdünnten Lösung das Anhydroecgonin als braunvioletttes Perjodid beinahe so vollständig abzuscheiden, wie Baryt durch Schwefelsäure, indem man die Flüssigkeit mit der genügenden Menge einer Auflösung von Jod in Jodwasserstoffsäure versetzt. Man filtrirt das Perjodid ab, wäscht es mit Wasser aus und destillirt nun das in Wasser suspendirte Rohproduct direct mit Wasserdampf. Hierbei zersetzt sich das Perjodid in jod-

¹⁾ Diese Berichte XIX, 3002.

wasserstoffsäures Anhydroecgonin und freies Jod, welches sich mit den Wasserdämpfen vollständig verflüchtigt. Nach und nach wird dabei der Anfangs ganz dunkel gefärbte Kolbeninhalt heller und endlich farblos. Zur Isolirung des jodwasserstoffsäuren Salzes dunstet man die wässrige Flüssigkeit bis zur Krystallisation ein und reinigt das Salz durch Umkrystallisiren aus absolutem Alkohol, wobei es in schön ausgebildeten derben Krystallen erhalten wird, welche bei der Analyse folgende Zahlen ergaben.

0.1531 g Substanz gaben 0.206 g Kohlensäure und 0.0668 g Wasser.

0.2223 g Substanz gaben 0.1761 g Jodsilber.

0.1651 g Substanz gaben 6.9 ccm Stickstoff bei 17° und 753 mm Druck.

Ber. für $C_9H_{13}NO_2 \cdot HJ$		Gefunden
C	36.61	36.69 pCt.
H	4.74	4.78 „
J	4.74	4.8 „
J	43.05	42.86 „

Das jodwasserstoffsäure Anhydroecgonin diene als Ausgangsmaterial für die Reindarstellung der meisten Verbindungen, welche ich im folgenden beschreiben werde.

Perjodid des Anhydroecgonins $C_9H_{13}NO_2 \cdot HJ \cdot J_2$

Das Perjodid wurde zur Analyse zunächst aus Jodwasserstoffsäure und dann aus Eisessig umkrystallisirt und dabei in braun violetten Blättchen vom Schmelzpunkt 185—186° erhalten, deren Jodgehalt zu der Formel $C_9H_{13}NN_2 \cdot HJ \cdot J_2$ passt.

0.227 g gaben 0.2951 g Jodsilber.

0.2268 g Substanz gaben 0.2931 g Jodsilber.

Ber. für $C_9H_{13}NO_2 \cdot HJ_3$		Gefunden	
J	69.2	69.9	69.7 pCt.

Das Perjodid giebt ausser beim Kochen mit Wasser das addirte Jod auch bei der Einwirkung von schwefliger Säure ab, welche dasselbe sofort entfärbt. Wässriges Ammoniak scheidet das addirte Jod als Jodstickstoff ab. Auch beim Kochen der verdünnten alkoholischen Lösung des Perjodids mit metallischem Quecksilber wird es entjodet. Es bildet sich dabei unter theilweiser Abscheidung von Quecksilberjodid wahrscheinlich ein Quecksilberjodid-Doppelsalz des Anhydroecgonins, denn durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die wässrig-alkoholische Flüssigkeit fällt Schwefelquecksilber aus, die filtrirte Lösung hinterlässt beim Eindampfen jodwasserstoffsäures Anhydroecgonin.

Anhydroecgonin $C_9H_{13}NO_2$.

Zur Darstellung des reinen Anhydroecgonins versetzt man die wässrige Lösung des jodwasserstoffsäuren Salzes mit frisch gefälltem Silberoxyd, entfernt das überschüssige Silber durch Einleiten von

Schwefetwasserstoff und dunstet zur Trockne ein. Das Anhydroecgonin bleibt als krystallinische Masse zurück und wird entweder aus Methylalkohol, worin dasselbe leicht löslich ist, umkrystallisirt, oder besser durch Zugabe von Aether aus der methylalkoholischen Lösung abgeschieden. Man erhält es dann in farblosen Krystallen, welche meist zu Drusen vereint sind. Das reine Anhydroecgonin schmilzt bei 235° und zersetzt sich dabei unter Gasentbindung. Die Elementaranalyse ergab folgendes Resultat:

0.1547 g	Substanz	gaben	0.364 g	Kohlensäure	und	0.1123 g	Wasser.
0.1621 g	»	»	0.3841 g	»	»	0.1167 g	»
0.1356 g	»	»	0.3207 g	»	»	0.0972 g	»
0.1937 g	»	»	14.5 ccm	Stickstoff bei 14.5° und 740 mm Druck.			
Ber. für $C_9H_{13}NO_2$			Gefunden				
C	64.67		64.16	64.58	64.45	pCt.	
H	7.78		8.01	7.95	7.96	»	
N	8.38					8.55	»

Das Anhydroecgonin ist äusserst leicht in Wasser und Alkohol löslich und fast unlöslich in Aether, Ligroin, Chloroform und Benzol. Die Salze mit den Halogenwasserstoffsäuren krystallisiren sämmtlich sehr gut.

Das salzsaure Anhydroecgonin stellt man aus dem jodwasserstoffsäuren Salze durch Schütteln der wässerigen Lösung mit Chlorsilber her, aus der filtrirten Flüssigkeit scheidet es sich beim Eindunsten krystallinisch aus. Man reinigt das Salz durch Umkrystallisiren aus absolutem Alkohol, wobei es in compacten, weissen Nadeln, welche strahlenförmig gruppirt sind und bei $240-241^{\circ}$ schmelzen, erhalten wird.

0.1684 g Substanz gaben 0.3277 g Kohlensäure und 0.11 g Wasser.

Ber. für $C_9H_{14}NO_2 \cdot Cl$.		Gefunden
C	53.07	53.07 pCt.
H	6.87	7.12 »

Giebt man zu der wässerigen Lösung des salzsauren Salzes Platinchlorid und lässt dieselbe im Exsiccator eindunsten, so scheidet sich in gelbrothen compacten Prismen das Platindoppelsalz des Anhydroecgonins ab. Es schmilzt bei 223° unter Zersetzung. Eine Platinbestimmung gab die für die Formel $(C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$ berechnete Menge Platin.

0.1902 g Substanz lieferten 0.0495 g Platin.

	Berechnet	Gefunden
Pt	26.16	26.02 pCt.

Bei Zusatz von Goldchlorid fällt aus der wässerigen Lösung des Anhydroecgoninchlorhydrats das schwer lösliche Golddoppelsalz nieder, welches C. E. Merck bereits unter Händen gehabt hat. Es wurde aus Wasser umkrystallisirt und in schwefelgelben, gut ausgebildeten Krystallen erhalten.

0.3642 g Substanz gaben 0.1424 g Au.

Ber. für $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3$

Au 38.93

Gefunden

39.04 pCt.

Das bromwasserstoffsäure Anhydroecgonin

habe ich durch Zersetzen seines Perbromids hergestellt, welches man sehr leicht durch Zugabe von Brom und Bromwasserstoffsäure zu der Anhydroecgoninlösung erhält, die beim Eintragen des mit Phosphoroxychlorid gekochten Ecgoninchlorhydrates in Wasser entsteht. Das Perbromid wurde getrocknet und aus Eisessig umkrystallisirt, wobei es in orangefarbenen Krystallen, die bei $154-155^\circ$ unter Zersetzung schmelzen, erhalten wird.

Die Analysen des Perbromids führen zu der Formel $C_9H_{13}NO_2 \cdot HBr \cdot Br_2$.

0.2064 g Substanz gaben 0.2835 g Bromsilber

0.2073 g » » 0.284 g »

Ber. für $C_9H_{14}NO_2Br_3$

Br 58.82

Gefunden

58.45 pCt.

58.25 »

Es ist bemerkenswerth, dass das Anhydroecgonin bei der von mir zur Anwendung gebrachten Methode als Perbromid nicht so vollständig wie als Perjodid ausgefüllt wird. Quantitative Versuche ergaben, dass nur etwa 75 pCt. des Anhydroecgonins dabei als Perbromid gewonnen werden. In demselben ist das addirte Brom noch lockerer gebunden, als wie das Jod im Perjodid. Nicht nur durch Destillation mit Wasserdämpfen lässt es sich entfernen, sondern auch durch Auflösen in den verschiedensten Lösungsmitteln, von denen ich den Essigäther als besonders geeignet hervorheben möchte. In diesem Falle geht das Brom mit dem Essigäther eine Verbindung ein und beim Verdunsten des Lösungsmittels krystallisirt bromwasserstoffsäures Anhydroecgonin aus.

Das Salz, welches zur Analyse diente, ist durch Entbromen des Perbromids unter Anwendung von Wasserdämpfen in der Weise hergestellt worden, dass die restirende Flüssigkeit bis zur Krystallisation eingedampft und das Salz dann aus absolutem Alkohol umkrystallisirt wurde. Es schmilzt bei 222° unter Zersetzung.

0.1974 g Substanz gaben 0.3157 g Kohlensäure und 0.1018 g Wasser.

0.1999 g Substanz gaben 0.1515 g Bromsilber.

Ber. für $C_9H_{13}NO_2HBr$

C 43.54

H 5.64

Br 32.25

Gefunden

43.61 pCt.

5.73 »

32.26 »

Das Anhydroecgonin ist auch im Stande sich mit Basen zu Salzen zu vereinen. Es krystallisirt z. B. das Natronsalz aus, wenn man die

alkoholische Anhydroecgoninlösung mit alkoholischem Natron stehen lässt.

Interessanter dürfte es erscheinen, dass sich die Verbindung mit Leichtigkeit ätherificiren lässt.

Anhydroecgoninäthylester.

Leitet man in absolutem Alkohol, welcher jodwasserstoffsäures Anhydroecgonin suspendirt enthält, trockne Salzsäure ein, so löst sich das Salz unter Erwärmen auf. Man kocht die Flüssigkeit nun noch eine Stunde unter Rückfluss, dunstet hierauf den Alkohol ab und löst den Rückstand in Wasser auf. Filtrirt man jetzt von einigen Verunreinigungen ab und macht die Flüssigkeit mit kohlen-saurem Natron alkalisch, so kann man mit Aether den Anhydroecgoninäthylester extrahiren, welcher nach dem Verdunsten als Oel zurückbleibt und nicht krystallisirt erhalten werden konnte. Der Ester löst sich sehr leicht in Salzsäure auf und giebt damit eine krystallisirende Verbindung, welche zur Reinigung aus absolutem Alkohol umkrystallisirt wurde. Sie bildet weisse Nadeln, die, indem sie sich schon vorher verändern, bei 243—244° schmelzen.

Meine Bemühungen, die Verbindung zu analysiren, scheiterten an der schweren Verbrennlichkeit derselben. Selbst die Anwendung von Platinschwamm erwies sich dabei als unzulänglich. Deshalb habe ich dieselbe in das Platindoppelsalz übergeführt, welches in Wasser schwer löslich ist und daraus in gelben Prismen krystallisirt, die bei 211° schmelzen. Eine Platinbestimmung zeigte, dass hier wirklich das Platindoppelsalz des Anhydroecgoninäthylesters ($C_9H_{12}NO_2 \cdot C_2H_5 \cdot HCl$)₂ . PtCl₄ vorliegt.

0.1353 g Substanz gaben 0.033 g Platin.

Ber. für $(C_{11}H_{18}NO_2Cl)_2 \cdot PtCl_4$

Pt 24.33

Gefunden

24.38 pCt.

Diese Esterificirung beweist, dass im Anhydroecgonin eine Carboxylgruppe enthalten ist. Als ich nun noch die Beobachtung machte, dass das Anhydroecgonin abweichend vom Ecgonin in ganz verdünnter, wässriger Lösung Kaliumpermanganat sofort entfärbt, ein Verhalten, welches für die Zimmtsäure charakteristisch ist, wurde es wahrscheinlich, dass das Anhydroecgonin den Acrylsäurerest $CH:CH \cdot COOH$ enthält. Es ist in der That gelungen, denselben nachzuweisen. Zu dem Zweck habe ich versucht, eine dem Anhydroecgoninperbromid isomere Verbindung herzustellen, in welcher das Brom die vermutheten freien Kohlenstoffaffinitäten der Seitenkette sättigt, und also fester gebunden ist, wie im Perbromid.

Wenn man bromwasserstoffsäures Anhydroecgonin mit etwas mehr als der berechneten Menge Brom 1½ Stunden lang im eingeschmolzenen Rohr auf 100° erhitzt, so erhält man beim Umkrystallisiren des Einwirkungsproductes aus Eisessig neben etwas orangefarbenen Per-

bromid einen weissen Körper, welcher sich aus absolutem Alkohol in gut ausgebildeten Krystallen abscheidet, die bei 165° unter Zersetzung schmelzen.

Es ist mir aus Gründen, die noch der Aufklärung bedürfen, nicht immer gleichmässig gut gelungen diese Verbindung zu erhalten, während sich der Darstellung der analogen Verbindung aus dem salzsauren Anhydroecgonin niemals die geringste Schwierigkeit entgegenstellt.

Salzsaures Anhydroecgonindibromid.

Wird 1 g salzsaures Anhydroecgonin mit 2.5 g Brom 2 Stunden lang im Einschmelzrohr im Wasserbad erhitzt und in warmem Eisessig gelöst, so scheiden sich zumal beim Eindunsten weisse Krystalle ab, welche aus absolutem Alkohol umkrystallisirt sich in Prismen absetzen, die unter Zersetzung bei $183-184^{\circ}$ schmelzen und bei der Analyse folgendes Resultat ergeben:

0.1463 g Substanz gaben 0.1614 g Kohlensäure und 0.0498 g Wasser.

Ber. für $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl \cdot Br_2$		Gefunden
C	29.7	30.07 pCt.
H	3.8	3.79 »

Demnach ist die Verbindung nach der Formel $C_8H_{12}NBr_2COOH \cdot HCl$ zusammengesetzt. Es erübrigt nun noch zu zeigen, dass sie nicht das Perbromid des salzsauren Anhydroecgonins ist. Dagegen spricht schon die Farbe der Verbindung, ferner die Thatsache, dass es gelingt sie aus allen möglichen Lösungsmitteln ohne Abspaltung von Brom umzukrystallisiren und endlich ihre leichte Löslichkeit in kaltem Wasser, in welchem das bromwasserstoffsäure Anhydroecgonin Perbromid unlöslich ist.

Trotz alledem habe ich es nicht für unnöthig erachtet, Versuche anzustellen, um zu dem Perbromid des salzsauren Anhydroecgonins zu gelangen.

Dieselben scheiterten jedoch merkwürdiger Weise daran, dass ich auf Zusatz von Brom zur wässrigen Lösung des salzsauren Anhydroecgonins stets das Perbromid der bromwasserstoffsäuren Verbindung erhielt, welches sich als unlöslicher Körper abschied und beim Umkrystallisiren aus Eisessig in orangefarbenen derben Nadeln erhalten wurde, die zwischen $154-156^{\circ}$ schmelzen.

0.2042 g Substanz gaben 0.202 g Kohlensäure und 0.0669 g Wasser.

0.1769 g » » 0.1708 g Kohlensäure und 0.0588 g Wasser.

0.2039 g » » 0.2846 g Bromsilber.

0.1835 g » » 0.253 g Bromsilber.

Berechnet		Gefunden	
C	26.4	26.9	26.3 pCt.
H	3.4	3.6	3.6 »
Br	58.8	59.3	59.01 »

Die Bildung des bromwasserstoffsäuren Perbromids aus dem salzsauren Anhydroecgonin ist nur zu verstehen, wenn man annimmt, dass das Brom einen Theil des Anhydroecgonins unter Bildung von Bromwasserstoffsäure zersetzt, wodurch dem restirenden Anhydroecgonin dann Gelegenheit gegeben ist, als unlösliches bromwasserstoffsäures Perbromid auszufallen. Vielleicht ist diese nur vermuthete Wirkung des Broms auch die Ursache, weshalb man das Anhydroecgonin als Perbromid nicht vollständig ausfällen kann.

Es ist übrigens auch die Möglichkeit noch in Erwägung zu ziehen, ob das Brom nicht vielleicht 2 Wasserstoffatome des Anhydroecgonins oxydirt und das ausfallende Perbromid etwa einer wasserstoffärmeren Base angehört. Die Analyse würde den hierdurch bedingten geringen Unterschied in der procentischen Zusammensetzung nicht sicher erweisen können.

Jedenfalls machen diese Versuche es sehr wahrscheinlich, dass das gesuchte salzsaure Perbromid überhaupt nicht existirt, wodurch ein weiteres Argument dafür erbracht wäre, dass das in der Wärme gebildete Einwirkungsproduct von Brom auf salzsaures Anhydroecgonin das Brom in der Seitenkette enthält. Das geht in ganz unzweifelhafter Weise aus dem Verhalten dieses Körpers und des bei 165° schmelzenden Bromids des bromwasserstoffsäuren Anhydroecgonins gegen kohlsaures Natron hervor. Beide Körper lösen sich darin vollständig klar auf und beim Erwärmen findet unter Abspaltung von Kohlensäure die Bildung eines flüchtigen, brom- und stickstoffhaltigen Oeles statt, welches beim Erkalten wieder in Lösung geht und ähnlich wie Styrol riecht, jedoch im concentrirten Zustande einen stechenden Geruch besitzt. Ich habe das Oel, dessen eingehende Untersuchung noch aussteht und welches unzweifelhaft eine dem α -Bromstyrol entsprechende Verbindung ist, mit Wasserdampf gereinigt und das Destillat mit Salzsäure eingedampft, wobei sich ein krystallisirendes, salzsaures Salz abschied, welches durch Zusatz von Platinchlorid ein Platindoppelsalz gab, das aus Wasser in prächtigen, hellgelben Nadeln krystallisirt.

Hierdurch ist das Vorhandensein des Acrylsäurerestes im Anhydroecgonin bis zur Evidenz erwiesen. Berücksichtigt man, dass durch die Untersuchungen von C. E. Merck¹⁾ der Nachweis erbracht worden ist, dass im Ecgonin und folglich auch im Anhydroecgonin eine Methylgruppe mit dem Stickstoff verbunden ist, so muss man das Anhydroecgonin als am Stickstoff methylyrte Tetrahydropyridylacrylsäure auffassen.

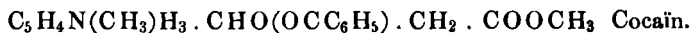
Das Ecgonin selbst ist dann nichts anderes als Methyltetrahydropyridyl- β -oxypropionsäure.

¹⁾ Diese Berichte XIX, 3002.

Ich kann nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass Calmels und Gossin¹⁾ die Möglichkeit, dass das Ecgonin der Abkömmling einer Milchsäure sei, deshalb von der Hand wiesen, weil es bei der Einwirkung von Schwefelsäure weder Ameisensäure noch Kohlenoxyd abspaltet. Die französischen Forscher übersehen dabei, dass man die verlangte Reaction nur von α -Milchsäuren erwarten kann. Die β -Milchsäuren spalten bei der Einwirkung von Schwefelsäure sowohl als wie von anderen Wasser entziehenden Mitteln einfach Wasser ab und gehen in die entsprechenden, ungesättigten Säuren über; sie verhalten sich also ganz genau so wie das Ecgonin.

Was nun das Cocaïn anlangt, so ist dasselbe der benzoilyrte Methyläther des Ecgonins, also Methyltetrahydropyridyl- β -benzoxyloxypropionsäuremethylester.

Die Constitution dieser Verbindungen lässt sich durch folgende Formeln ausdrücken:



Die nächste Frage, welche zur Aufklärung der Constitution des Cocaïns und seiner Spaltungsproducte zu lösen ist, wäre die, nachzuweisen, in welcher Stellung sich die Seitenkette zum Stickstoff befindet. Ich bin auch der Lösung dieser Frage schon näher getreten.

Weiter oben wurde schon darauf aufmerksam gemacht, dass das Anhydroecgonin Kaliumpermanganatlösung schon in der Kälte zu entfärben vermag. Oxydirt man Anhydroecgonin nun in schwach alkalischer Lösung in der Wärme mit übermangansaurem Kali und fügt so viel von dem Oxydationsmittel hinzu bis seine rothe Farbe bestehen bleibt, zerstört hernach den Ueberschuss durch Zugabe von Alkohol und dampft die vom Mangansuperoxyd befreite Lösung zur Trockene ein, so erhält man eine weisse, krystallinische Masse. Dieselbe wurde mit überschüssiger Salzsäure versetzt und abermals zur Trockene gebracht. Jetzt gelang es, durch Extraction mit absolutem Alkohol ein salzsaures Salz auszuziehen, welches beim Verdunsten des Lösungsmittels zurückblieb und zur Reinigung aus heissem Wasser umkrystallisirt wurde, wobei es sich in compacten, weissen Nadeln abschied.

Die vorläufige Elementar-Analyse führte zu dem folgenden Ergebniss:

0.1308 g Substanz gaben 0.1923 g CO₂ und 0.0633 g H₂O.

Ber. für C₇H₉NO₄ · HCl

C 40.4

H 4.8

Gefunden

40.08 pCt.

5.3 >

¹⁾ Compt. rend. 100, 1143.

Hiernach ist es wahrscheinlich, dass eine Hydropyridyldicarbonsäure vorliegt. Dieselbe giebt ein gut krystallisirendes, blaues Kupfersalz und ein glänzendes, schwer lösliches, weisses Barytsalz. Die Untersuchung dieser Säure möchte ich mir vorbehalten und hoffe, dass sie Anhaltspunkte zur Entscheidung derstellungsfrage in den Cocainderivaten bieten wird.

Ich kann diese Arbeit nicht schliessen, ohne Hrn. Dr. Arthur Liebrecht, welcher mich bei derselben auf das eifrigste unterstützt hat, bestens zu danken.
