

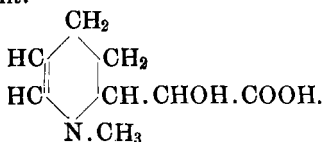
284. Alfred Einhorn und Albert Friedlaender:

Ueber Nor-Rechts-Ecgonin.

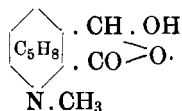
[Mittheilung aus dem Laboratorium der königl. Akademie d. Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 3. Juni; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. H. Jahn.)

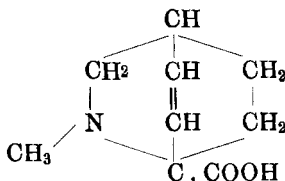
Schon vor längerer Zeit hat der Eine¹⁾ von uns gezeigt, dass bei vorsichtiger Oxydation von Ecgonin mit übermangansaurem Kali eine um den Atomcomplex CH_2 ärmere Verbindung entsteht, welche damals als Cocayloxyessigsäure angesprochen wurde. Gemäss den früheren Ansichten über die Constitution des Ecgonins wurde für diese Verbindung, welche sich alkyliren und acyliren lässt, von welcher es jedoch nicht gelang, eine Nitrosoverbindung darzustellen, folgende Formel aufgestellt:



Später hat Liebermann²⁾ die Vermuthung ausgesprochen, dass die Cocayloxyessigsäure vielleicht eine tautomere Aldehydcarbon-säure sei.



Als Einhorn und Tahara³⁾ unlängst für das Anhydroecgonin die folgende Formel



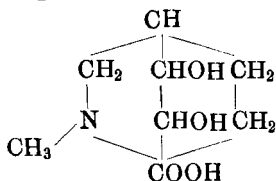
experimentell begründeten und es sich nunmehr darum handelte, alle bisher dargestellten Verbindungen der Cocaingruppe⁴⁾ mit derselben

¹⁾ Diese Berichte 21, 3029.

²⁾ Diese Berichte 24, 616.

³⁾ Diese Berichte 26, 324.

⁴⁾ Das von Einhorn und Rassow (diese Berichte 25, 1394) dargestellte Dihydroxyanhydroecgonin erhält nunmehr folgende Formel:



C[C@H]1CC[C@@H](C(=O)O)[C@H](O)N1

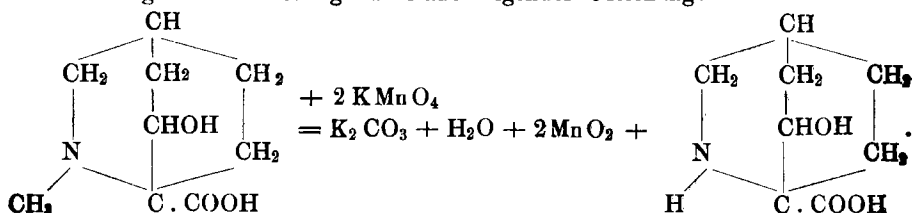
Bei dem analogen Oxydationsproduct des R-Ecgonins, welches dementsprechend Nor-R-Ecgonin genannt werden muss, haben wir durch ausgedehntere Versuche, welche noch auf die Linksreihe übertragen werden sollen, nachgewiesen, dass dasselbe in der That nichts anderes als entmethylirtes R-Ecgonin ist. Je nach den Bedingungen, unter denen man arbeitet, gelingt es nämlich, aus der Nor-Verbindung durch Einwirkung von Jodmethyl entweder R-Ecgonin oder dessen Jodmethylat darzustellen.

Der Oxydationsprocess, der von den Ecgoninen zu ihren Nerverbindungen führt, lässt sich nunmehr dem von Merling¹⁾ beobachteten Uebergang von Tropin in Tropigenin an die Seite stellen.

Das R-Ecgonin ist bereits von Liebermann²⁾ mit Chromsäure oxydirt worden, wobei neben Tropinsäure Ecgoninsäure, $C_7H_{11}NO_3$, entsteht, deren Constitution noch unaufgeklärt ist.

²⁾ Diese Berichte 23, 2518 und 24, 606.

Oxydirt man R-Ecgonin mit übermangansaurem Kali, so bildet sich ein anderes Oxydationsproduct, nämlich Nor-R-Ecgonin. Die Bildung desselben erfolgt im Sinne folgender Gleichung:



Zur Darstellung des Nor-R-Ecgonins löst man 12 g salzsaures R-Ecgonin in 3 Lit. Wasser und macht die Flüssigkeit mit Soda schwach alkalisch und oxydirt nun tropfenweise mit 1800 ccm einer 3 procentigen Kaliumpermanganatlösung, wobei man die Flüssigkeit, die auf 0° abgekühlt sein muss, unter Benutzung einer Turbine stets in Bewegung hält. Nach etwa 7 Stunden ist das übermangansaurer Kali zur R-Ecgoninlösung geflossen; man lässt die Flüssigkeit nun zweckmässig über Nacht in der Kälte stehen und zerstört erst dann das nicht verbrauchte Oxydationsmittel durch Zusatz von Sprit, filtrirt das Mangandioxyd ab und dampft die Flüssigkeit, die vorher mit Salzsäure schwach angesäuert wird, zur Trockne ein. — Hierbei hinterbleibt eine braune Krystallmasse, die man bei 105° trocknet. Anfangs wurde versucht, derselben das salzsaure Nor-R-Ecgonin durch Extraction mit Aethylalkohol oder Methylalkohol zu entziehen, als sich jedoch herausstellte, dass es darin nur ausserordentlich schwer löslich ist, wurde das rohe Oxydationsproduct garnicht erst von den anorganischen Salzen getrennt, sondern direct in den Aethylester übergeführt, ein Process, der quantitativ verläuft.

Nor-R-Ecgoninäthylester.

Die Esterificirung des rohen Nor-R-Ecgonins kann sowohl mit Salzsäure als auch mit Schwefelsäure bewerkstelligt werden. Letzterer Weg ist jedoch der bequemere. Man trägt das trockene Gemenge der von der Oxydation herrührenden Salze in $\frac{3}{4}$ L absoluten Alkohols ein, fügt ca. 20 ccm concentrirter Schwefelsäure hinzu und kocht einige Stunden unter Rückfluss. Zur erkalteten Flüssigkeit fügt man alsdann so viel festes Kaliumcarbonat, dass die saure Reaction eben noch bestehen bleibt, filtrirt die anorganischen Salze ab und dampft das Filtrat ein. Der Rückstand wird in möglichst wenig Wasser aufgelöst und durch Zusatz von sehr viel kohlensaurem Kali nun der Nor-R-Ecgoninäthylester in Freiheit gesetzt und mit Chloroform extrahirt. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt er in festem Zustand. Beim Umkrystallisiren aus Essigäther scheidet sich derselbe in durchsichtigen, farblosen, prächtigen Nadeln von grossem Flächenreichthum ab, die bei 137° schmelzen. In Alkohol und noch viel leichter ist der Ester in Wasser löslich, dagegen in Aether unlöslich.

Analyse: Ber. für $C_{10}H_{17}NO_3$.

Procente: C 60.30, H 8.54, N 7.03.

Gef. » » 60.02, » 8.61, » 7.03.

Der Nor-R-Ecgoninmethylester lässt sich aus dem Rohproduct der Oxydation des R-Ecgonins auf die gleiche Weise wie der Aethylester gewinnen und wird am besten aus Essigäther oder auch aus Benzol umkrystallisirt. In Aether und Ligroin ist derselbe unlöslich, hingegen in Methyl- und Aethylalkohol ausserordentlich leicht löslich. Er schmilzt bei 160° .

Analyse: Ber. für $C_9H_{15}NO_3$.

Procente: C 58.38, H 8.11, N 7.49.

Gef. » » 58.1, » 8.19, » 8.2.

Nor-R-Ecgonin.

Das freie Nor-R-Ecgonin stellt man zweckmässig durch Verseifen seines Esters dar. Kocht man den Aethylester z. B. 12 Stunden unter Rückfluss mit Wasser und dampft hernach ein, so hinterbleibt das Nor-R-Ecgonin in blättrigen, meist etwas gefärbten Krystallen, die in den gebräuchlichen Solventien äusserst schwer oder garnicht löslich sind. Die vollkommene Reinigung der Verbindung durch Behandeln mit Thierkohle gelingt nur schwer. Wenn man die wässrige Lösung der Substanz jedoch mit Alkohol vermischt und hernach Aether zugeibt, so scheiden sich mit den ersten Krystallen auch alle Verunreinigungen ab. Die späteren Ausscheidungen stellen dann farblose Nadeln dar, die sehr schwer verbrennen; deshalb musste die Elementaranalyse unter Anwendung von Platinasbest ausgeführt werden.

Analyse: Ber. für $C_8H_{13}NO_3$.

Procente: C 56.14, H 7.6.

Gef. » » 56.29, » 8.03.

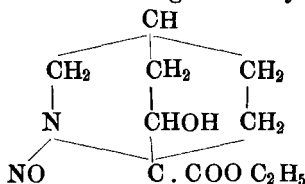
Vom Nor-R-Ecgonin, welches ohne Wirkung auf den Lacmusfarbstoff ist, Metallsalze darzustellen, gelang nicht. Mit Säuren liefert es jedoch krystallisationsfähige Salze. Das Chlorhydrat lässt sich aus wässrig alkoholischer Lösung mit Aether ausfällen, es bildet grosse, farblose Krystalle.

Analyse: Ber. für $C_8H_{14}NO_3Cl$.

Procente: Cl 17.15.

Gef. » » 17.15.

Nitroso-Nor-R-Ecgoninäthylester,



Bei den Versuchen, welche früher in der L-Reihe zur Darstellung einer Nitroverbindung angestellt worden sind, wurden nur die

Säuren, nämlich die Cocayloxyessigsäure (Nor-L-Ecgonin) und ihre Benzoylverbindung, benutzt und ausserdem wurde, wie es üblich ist, stets in saurer Lösung gearbeitet. Beim Studium der Nor-R-Ecgoninderivate, die im allgemeinen schwerer löslich sind, wie die Derivate der L-Reihe, machten wir sehr bald die Erfahrung, dass man auch aus dem Nor-R-Ecgoninester bei der Einwirkung von salpetrigsaurem Natron in saurer Lösung keine Nitrosoverbindung herzustellen vermag. Als jedoch ein Ueberschuss von Salzsäure vermieden wurde und das salzsaure Salz des Nor-R-Ecgoninäthylesters, welches beim Eindunsten des Esters mit alkoholischer Salzsäure als braungefärbter Syrup zurückbleibt und nach wochenlangem Stehen krystallinisch erstarrt, mit Natriumnitrit in wässriger Lösung zusammengebracht wurde, entstand die gesuchte Nitrosoverbindung, sie blieb jedoch in Lösung und liess sich nur schwer mit Aether, jedoch leicht mit Chloroform der Flüssigkeit entziehen. Um die Nitrosoverbindung sogleich rein zu erhalten, ist es nichtsdestoweniger zweckmässig, die Extraction mit sehr viel Aether vorzunehmen, trotzdem der Nitrosokörper in diesem Lösungsmittel verhältnissmässig schwer löslich ist, weil nämlich der Aether den Nor-R-Ecgoninäthylester nicht zu lösen vermag, der in dem Chloroformextract stets noch in Spuren enthalten ist und daraus nur durch gesonderte Behandlung mit angesäuertem Wasser entfernt werden kann.

Der Nitroso-Nor-R-Ecgoninäthylester stellt ein gelbes, dickflüssiges Oel von eigenthümlichem Geruch dar und konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

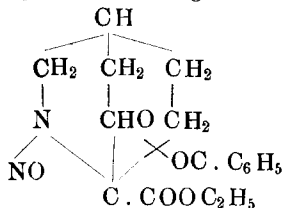
Analyse: Ber. für $C_{10}H_{16}N_2O_4$.

Procente: N 12.28.

Gef. » » 11.9.

Bei der Einwirkung von Salzsäure spaltet die Nitrosoverbindung, welche die Liebermann'sche Reaction zeigt, ausserordentlich leicht die Nitrosogruppe wieder ab und es wird der Nor-R-Ecgoninäthylester regenerirt.

Nitroso-Benzoyl-Nor-L-Ecgoninäthylester,



Nachdem die Bedingungen zur Darstellung einer Nitrosoverbindung des Nor-R-Ecgoninesters aufgefunden waren, haben wir auch versucht, aus einem Isomeren des Cocaïns, welches Einhorn¹⁾

¹⁾ Diese Berichte 21, 3442.

früher unter dem Namen Benzoylcocayloxyessigsäureäthylester beschrieben hat, eine Nitroverbindung darzustellen, was genau in der beim Nor-R-Ecgoninäthylester erwähnten Weise gelang. Auch in diesem Falle wurde die Nitroverbindung in Form eines zähen gelben Oeles erhalten, welches sich mit Phenol und Schwefelsäure blau färbt.

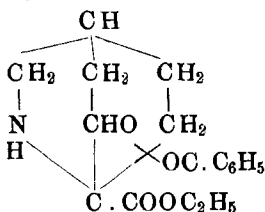
Analyse: Ber. für $C_{17}H_{20}N_2O_5$.

Procente: N 8.43.

Gef. » » 8.31.

Dieses Resultat veranlasst uns, die Bezeichnung Cocayloxyessigsäure für das Oxydationsproduct des L-Ecgonins aufzugeben und dasselbe fortan als Nor-L-Ecgonin zu bezeichnen; dem entsprechend sind auch die Namen für die Benzoylcocayloxyessigsäure und ihren Methyl- resp. Aethylester umzuändern in Nor-Benzoyl-L-Ecgonin, Nor-L-Cocaïn und Nor-L-Cocäthylin.

Benzoyl-Nor-R-Ecgoninäthylester (Nor-R-Cocäthylin),



Dieses dem Cocaïn isomere Alkaloid der Rechtsreihe erhält man am besten durch dreistündiges Kochen von Nor-R-Ecgoninäthylester mit der dreifachen Menge Benzoylchlorid in Chloroformlösung. Nach beendeter Reaction verdunstet man das Lösungsmittel, trägt die restirende Masse in Wasser ein und filtrirt, nachdem sich alles Benzoylchlorid in Benzoësäure umgesetzt hat, ab. Auf Zusatz von Kaliumcarbonat scheidet sich aus dem Filtrat nun das Alkaloid aus, welches in Chloroform aufgenommen wird und nach dessen Verdunsten als braunes Oel zurückbleibt, das allmählich krystallisirt.

Ausser in Chloroform ist dasselbe auch in Benzol und Essigäther sehr leicht löslich, etwas schwerer in Aethyl- und Methylalkohol und so gut wie unlöslich in Ligroïn und Schwefelkohlenstoff. Beim Umkrystallisiren aus Alkohol oder beim Abscheiden aus alkoholischer Lösung durch Zusatz von Aether oder Ligroïn erhält man das Alkaloid in langen, zu Gruppen vereinigten Nadeln, die bei 127° schmelzen.

Analyse: Ber. für $C_{17}H_{21}NO_4$.

Procente: C 67.33, H 6.93, N 4.62.

Gef. » » 67.36, 67.03, » 6.87, 7.19, » 4.95.

Auf Zugabe von alkoholischer Salzsäure zu dem gereinigten sowohl als zu dem noch öligen Alkaloid erstarrt die Masse zum Chlor-

hydrat, welches aus absolutem Alkohol in weissen Blättchen krystallisirt, die denen der Benzoëssäure gleichen. In Wasser ist das Salz nicht leicht löslich.

Analyse: Ber. für $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$.

Procente: Cl 10.46.

Gef. » » 10.60.

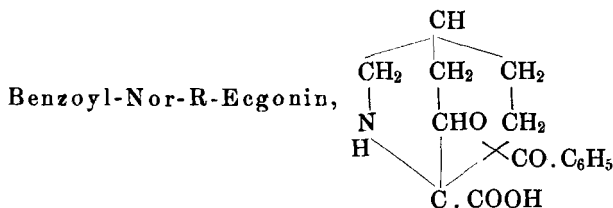
Hr. Prof. Ehrlich in Berlin war so freundlich, den salzsauren Benzoyl-Nor-R-Ecgoninäthylester physiologisch zu untersuchen und theilte uns mit, dass die Verbindung stark anästhesirende Wirkungen ausübt, jedoch bedeutend toxischer wirkt wie Cocaïn. Auch die für die Alkaloide der Cocaïnreihe typische Leberveränderung wurde bei Thierversuchen constatirt.

Auf Zusatz von Platinchlorid zur wässrigen Lösung des Chlorhydrats erhält man das schwer lösliche Platindoppelsalz, welches sich aus Wasser und besser noch aus Alkohol umkrystallisiren lässt. Es bildet gelbe, schuppige Krystalle, die bei 142^0 schmelzen.

Analyse: Ber. für $(C_{17}H_{22}NO_4Cl)_2PtCl_4$.

Procente: Pt 19.2.

Gef. » » 19.0.



Der Benzoyl-Nor-R-Ecgoninäthylester lässt sich durch Kochen mit Wasser verseifen. Zu dem Zwecke erhitzt man 2 g des Esters etwa 16 Stunden lang mit etwa 300 ccm Wasser auf dem Wasserbade. Anfangs schmilzt der Ester zu einem Oel, das jedoch allmählich in Lösung geht. Lässt man schliesslich erkalten, so scheidet sich das Benzoyl-Nor-R-Ecgonin direct in langen, durchsichtigen Nadeln aus. Bei dieser Verseifung scheint stets auch etwas Benzoëssäure abgespalten zu werden. Das Benzoyl-Nor-R-Ecgonin wurde aus verdünntem Sprit umkrystallisirt. Es ist ausserordentlich schwer verbrennlich; deshalb konnten bei der Elementaranalyse auch erst annähernd richtige Werthe erhalten werden, als dieselbe unter Anwendung von Platinasbest ausgeführt wurde.

Analyse: Ber. für $C_{15}H_{17}NO_4$.

Procente: C 65.45, H 6.18.

Gef. » » 66.01, » 6.46.

Die Bemühungen, unter denselben Umständen Metallsalze des Benzoyl-Nor-R-Ecgonins zu erhalten, wie sie die entsprechende

L-Verbindung so leicht liefert (Kupfersalz und Silbersalz) blieben erfolglos.

Einwirkung von Jodmethyl auf den Nor-R-Ecgonin-äthylester.

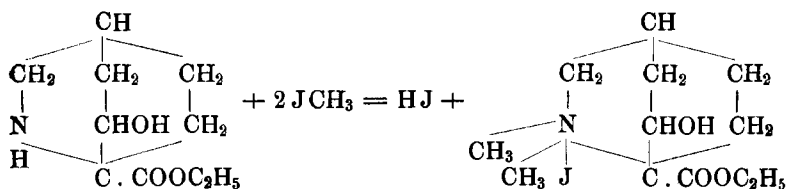
Um ausser dem Beweis durch die Nitrosoverbindung noch andere Argumente herbei zu schaffen, welche für das Vorhandensein einer Imidogruppe im Nor-R-Ecgonin sprechen, liessen wir in Essigätherlösung Jodmethyl auf den Aethylester in der Kälte einwirken. Hierbei trübt sich die Flüssigkeit bald und es scheidet sich tropfenweise ein Oel ab, welches nach einiger Zeit zu langen, stets noch gefärbten Nadeln erstarrt, die sich aus Alkohol umkrystallisiren lassen. Freilich gelingt es nicht immer, sie auf diese Weise in tadellos reinem weissen Zustand zu erhalten, da ihnen immer noch aus der freigewordenen Jodwasserstoffsäure herrührendes Jod anhaftet. Bei den weiteren Umkrystallisationen des in Aether, Essigäther, Benzol und Ligroin so gut wie unlöslichen Körpers verfahren wir in der Weise, dass wir ihn aus der alkoholischen Lösung durch Zusatz von Benzol zur Abscheidung brachten. Beim Umkrystallisiren stieg der Schmelzpunkt, jedoch gelang es nicht, ihn höher als wie 178° zu bringen.

Die folgenden Analysen beweisen, dass das Jodmethylat nicht etwa durch einfache Addition von Jodmethyl entstanden ist, sondern dass ausserdem auch der Wasserstoff der Imidogruppe durch Methyl ersetzt ist, also ein quaternäres Ammoniumjodid vorliegt.

Analyse: Ber. für $C_{12}H_{22}NO_3J$.

Procente: J 35.77.

Gef. » » 35.75, 35.6, 35.6.



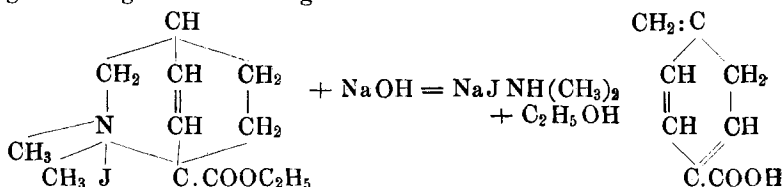
Schüttelt man die wässrige Lösung des Jodmethylats mit Chlorsilber, so entsteht das Chlormethylat, welches beim directen Eindunsten in Form eines Oeles zurückbleibt und mit Goldchlorid ein Golddoppelsalz bildet, das aus Wasser in glänzenden gelben Blättchen und aus Alkohol in langen Nadeln krystallisirt, die bei 182° schmelzen.

War unsere Auffassung des Reactionsprocesses, der sich bei der Einwirkung von Jodmethyl auf den Nor-R-Ecgoninäthylester abspielt, richtig, so musste das sich bei dieser Reaction bildende Jodmethylat auch bei der Einwirkung von Jodmethyl auf R-Ecgoninäthylester erhalten werden können. Deshalb liessen wir Jodmethyl auf eine Lösung

von R-Ecgoninäthylester in Chloroform einwirken, wobei sich ein Jodmethylat direct in reinen, weissen Krystallen absetzte. Dasselbe krystallisirte aus Alkohol genau so, wie das aus dem Nor-R-Ecgoninäthylester erhaltene Jodmethylat, nämlich in grossen, durchsichtigen Nadeln, die jedoch bei 190°, also 12° höher wie jenes schmelzen. Diese Differenz in den Schmelzpunkten glauben wir auf kleine Verunreinigungen des Jodmethylats aus der Nor-Verbindung zurückführen zu müssen, und zwar um so mehr, als es uns gelungen ist, aus dem R-Ecgoninäthylesterjodmethylat ein Chlormethylat zu erhalten, dessen Golddoppelsalz genau dasselbe Verhalten und den gleichen Schmelzpunkt von 182° zeigt, wie das Goldsalz des Chlormethylats aus dem Nor-R-Ecgoninäthylester.

Spaltung der Jodmethylate durch Alkalien.

Einhorn und Tahara haben unlängst gezeigt, dass das Jodmethylat des Anhydroecgoninesters beim Kochen mit Alkalien in Alkohol, Jodnatrium, Dimethylamin und Methylenmonohydrobenzoëssäure gemäss folgender Gleichung zerfällt:



Wir haben nun die Jodmethylate aus Nor-R-Ecgoninäthylester und R-Ecgoninäthylester der gleichen Reaction unterworfen, in der Hoffnung, dass es uns gelingen möchte, statt der Methylenmonohydrobenzoëssäure eine um die Elemente des Wassers reichere Verbindung zu erhalten, da sich das Ecgonin vom Anhydroecgonin ja ebenfalls durch den Mehrgehalt der Bestandtheile des Wassers unterscheidet. Dieses Ziel ist jedoch bisher nicht erreicht worden, denn es resultirte unter den von uns eingehaltenen Bedingungen als Reactionsproduct in beiden Fällen neben Dimethylamin eine mit der Methylenmonohydrobenzoëssäure isomere Säure.

Zur Ausführung der Reaction wurde das Jodmethylat in wässriger Lösung etwa 2 Stunden lang mit verdünnter Natronlauge gekocht. Das hierbei entweichende Dimethylamin haben wir einmal in Form des Dimethylaminplatinchlorids vom Schmp. 206° nachgewiesen, in anderen Fällen aber keine weitere Rücksicht auf dasselbe genommen und die Flüssigkeit sofort mit Salzsäure angesäuert. Hierbei scheidet sich die neue Säure aus, die am zweckmässigsten mit viel Ligroin, welches die Verunreinigungen nicht aufnimmt, extrahirt wird. Beim Abdestilliren hinterbleibt dieselbe in festem Zustand, sie röthet Lakmuspapier und zeigt in ihren Löslichkeitsverhältnissen sehr grosse Aehnlichkeit mit der Methylenmonohydrobenzoëssäure (Schmp. 33 bis

34°), von der sie sich jedoch durch ihren viel höher, nämlich bei 55 bis 56° liegenden Schmelzpunkt unterscheidet. In Alkohol, Aether und Essigäther ist sie leicht löslich, noch leichter in Benzol und Chloroform, schwerer in Ligroin und fast unlöslich in kaltem Wasser. Aus concentrirter Ligroinlösung setzt sie sich bei starkem Abkühlen in farblosen, flachen Krystallen ab, aus alkoholischer Lösung krystallisirt sie auf Zusatz von Wasser nach einigen Tagen in langen Nadeln.

Analyse: Ber. für $C_8H_9O_2$.

Procente: C 70.59, H 5.88.

Gef. » » 70.15, » 5.96.

Das eingehende Studium dieser Säure möchten wir uns vorbehalten und nur noch erwähnen, dass wir derselben auch beim Kochen der Jodmethylate des R-Ecgoninmethylesters (farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 165°) und des L-Ecgoninäthylesters (Schmp. 126 bis 128°) mit Natronlauge begegnet sind.

Darstellung von R-Ecgonin aus Nor-R-Ecgonin.

Wenn das Nor-R-Ecgonin aus dem R-Ecgonin wirklich durch Ersatz der Methylgruppe durch Wasserstoff entstanden war, so konnte man hoffen, dass es auch gelingen würde, bei geeigneter Leitung der Methylierung das Nor-R-Ecgonin wieder in R-Ecgonin überzuführen. Das ist in der That der Fall, und man verfährt hierbei zweckmässig folgendermaassen.

Nor-R-Ecgonin wird in wenig Wasser gelöst und mit dem gleichen Volumen Alkohol und einer spirituösen Aetzkalklösung versetzt; hierauf fügt man Jodmethyl zu der Flüssigkeit und lässt dieselbe einige Tage stehen, nach welcher Zeit sich in derselben nunmehr R-Ecgonin vorfindet. Zur Isolirung desselben säuert man mit Salzsäure an, dampft ein und löst den Rückstand in Wasser auf, schüttelt die Flüssigkeit mit Chlorsilber und bringt das Filtrat abermals zur Trockne. Bei der Extraction mit Alkohol geht nunmehr salzsaures R-Ecgonin in Lösung, welches zur Identificirung theilweise in das bei 220° schmelzende Goldsalz, theils in den Methylester übergeführt wurde, aus welchem wir auch noch durch Benzoyliren R-Cocain darstellten.

Die Bildung von R-Ecgonin aus der Nor-Verbindung verläuft im Sinne folgender Gleichung:

