

einem Molekül Wasser unterschied und vorerst Maltalhydrat benannt werden soll. Pentacetyl-maltalhydrat bildete aus Methylalkohol krystallisiert schöne Nadeln. Schmelzpt. 173—174° (korr.).

0.1290 g Subst.: 0.2313 g CO₂, 0.0661 g H₂O. — 0.1335 g Subst.: 0.2413 g CO₂, 0.0743 g H₂O.

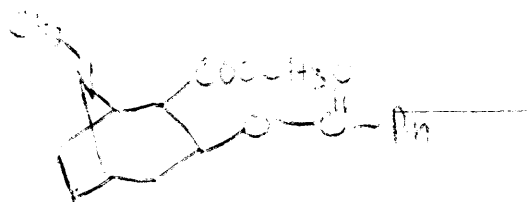
C ₂₁ H ₃₂ O ₁₅ (536.26)	Ber. C 49,23	H 6,02
	Gef. „ 48,90	„ 5,73
	„ 49,30	„ 6,22.

Bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin wurde in guter Ausbeute ein Hexacetat vom Schmelzpt. 155—157° erhalten.

0.1224 g Subst. (bei 110° und 11 mm über P₂O₅ getrt): 0.2241 g CO₂, 0.0665 g H₂O.

C ₂₄ H ₃₄ O ₁₆ (578.27)	Ber. C 49,80	H 5,93
	Gef. „ 49,93	„ 6,08.

Wir haben uns auch überzeugt, daß man aus dem rohen Acetomaltal nach Abspaltung der Acetylc durch Oxydation mit Benzopersäure ein mannosehaltiges Disaccharid erhält, offenbar die 6-Glucosidomannose. Wir wollen darüber später mehr berichten.



(Geschlossen am 8. Oktober 1923.)

Ann. 434 (1923) III-39

Synthese des natürlichen Cocains;

von Richard Willstätter, Otto Wolfes und Horst Mäder.

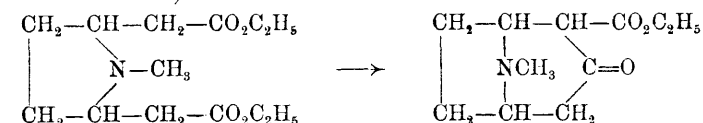
[Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München und aus dem wissenschaftlichen Laboratorium der Fabrik E. Merck in Darmstadt.]

(Eingelaufen am 8. August 1923).

Theoretischer Teil.

Tropinoncarbonsäureester.

ψ -Cocain, das als Racemat des in kleiner Menge in der Cocapflanze vorkommenden Rechts-cocains gilt, ist von R. Willstätter, A. Pfannenstiel und M. Bommer durch innermolekulare Acetessigesterkondensation des N-Methyl-pyrrolidin-diessigesters auf dem Wege über Tropinoncarbonsäureester gewonnen worden¹⁾:



Die Untersuchung war hinsichtlich der Zwischenprodukte und der Nebenprodukte der Synthese lückenhaft und ihre Vervollständigung wichtig für die Kenntnis der stereoisomeren Cocaine in chemischer und pharmakologischer Hinsicht. Da für die Fortführung der Versuche, besonders für die Isolierung der neben ψ -Cocain in geringerer Menge entstehenden Isomeren die Arbeitsmittel des Hochschullaboratoriums unzureichend erschienen, haben wir uns vereinigt, um die Versuche in größerem Maßstab im Laboratorium der Chemischen Fabrik E. Merck fortzusetzen.

Die Tropinoncarbonsäure ist zum ersten Male vor mehr als 20 Jahren durch Einwirkung von Kohlendioxyd auf Tropinonatrium erhalten²⁾ und ohne Isolierung durch Reduktion

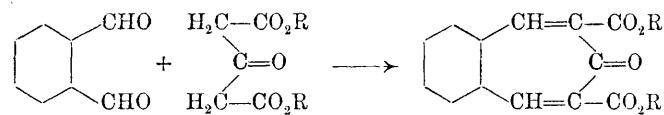
¹⁾ Vorgetragen in der Sitzung der math.-phys. Klasse der Bayer. Akademie der Wissensch. vom 7. Juli 1917. — R. Willstätter u. A. Pfannenstiel A. 422, 1 (1918/21); R. Willstätter u. M. Bommer, A. 422, 15 (1918/21); D. R. P. 300 672 und 302 401 vom 27. Januar 1917.

²⁾ R. Willstätter u. A. Bode, B. 34, 1457 (1901) und A. 326, 42 (1902).

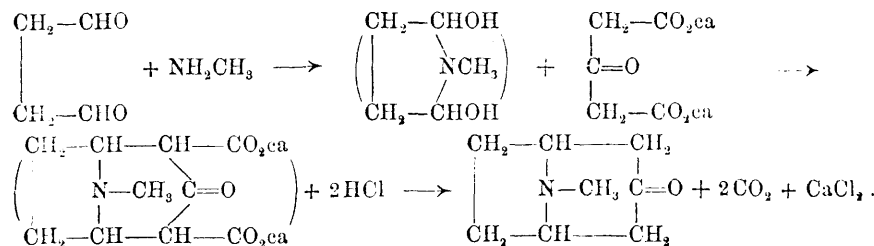
mit Natriumamalgam in schwach saurer Lösung auf racemisches Ecgonin weiterverarbeitet worden. Auch das Zwischenglied der neuen vollständigen Synthese des Cocains hat man noch nicht kennen gelernt. Unsere Untersuchung beginnt mit der Isolierung der Tropinoncarbonsäure-methyl- und -äthyl-ester, merkwürdiger Verbindungen, die zugleich Analoga des Acetessigesters und tertiäre Basen sind. Sie lassen sich gut reinigen, da sie sowohl basische, wie auch als beträchtlich enolisierte Verbindungen, saure Eigenschaften besitzen und zumal sie schön krystallisierende Hydrate bilden. Diese Ketonsäureester sind beständiger als erwartet worden; hinsichtlich der Aufnahme von Wasserstoff sind sie träge.

Synthese des Cocains aus Succinaldehyd.

Von dem Ausgangsmaterial unserer Synthese, der Acetondicarbonsäure, führt noch ein zweiter Weg zu den Tropanderivaten. R. Robinson¹⁾ hat im Jahre 1917 eine Tropinonsynthese von bewundernswerter Eleganz veröffentlicht, indem er nach dem Vorbild einer von J. Thiele²⁾ mit dem Phthalaldehyd ausgeführten Kondensation:



den Succin-dialdehyd mit Acetondicarbonsäure oder ihrem Ester bei Gegenwart von Methylamin reagieren ließ. Die Synthese wurde von R. Robinson mit einem Dioxypyrrolidin als erstem Kondensationsprodukt formuliert; die Annahme dieses Zwischengliedes ist aber nicht überzeugend.



¹⁾ Soc. 111, 762 (1917).

²⁾ J. Thiele u. J. Schneider, A. 369, 287 (1909); J. Thiele u. E. Weitz, A. 377, 1 (1910).

Die beiden Carboxyle der Acetondicarbonsäure sind bei der Tropinonsynthese von Robinson verloren gegeben worden. Eine wesentliche Erweiterung erfährt die Synthese, wenn man die Dicarbonsäure durch die von Willstätter und Pfannenstiel gewonnene Estersäure ersetzt. In diesem Falle wird nämlich nur das freie Carboxyl abgestoßen und das andere, das gebundene Carboxyl geschont. Dann führt dieser synthetische Weg ebenfalls in die Cocainreihe. Wir erhielten auf diese Weise den Ester der Tropinoncarbonsäure und fanden ihn identisch mit dem Kondensationsprodukt des Methyl-pyrrolidin-diessigesters.

Zwei racemische Ecgonine.

Für die schwierig erfolgende Reduktion des Tropinoncarbonsäureesters zum Ecgoninester ist das beste Verfahren die Einwirkung von Natriumamalgam in einer durch Salzsäure eben sauer gehaltenen Lösung geblieben. Dabei tritt als Nebenerscheinung Abspaltung des Carboxyalkyls ein und zwar entsteht so ψ -Tropin als Nebenprodukt der Ecgoninester nicht durch Hydrolyse, sondern durch Reduktion. Auch von Tropinbasen abgesehen, ist das Reduktionsprodukt nicht einheitlich. Aus dem öligen Gemisch krystallisiert leicht der schöne ψ -Ecgoninmethylester aus, der schon beschrieben wurde. Daneben aber ist das dem gewöhnlichen Ecgoninester entsprechende Racemat gebildet, das, wie auch der bekannte l-Ester, nicht krystallisierbar ist. In der vorigen Abhandlung war schon angedeutet, daß neben dem ψ -Ecgoninester ein Isomeres auftritt, das nach seinem Verhalten dem gewöhnlichen Cocain zugehört.¹⁾ Dieser zweite r-Ecgoninester ist in sein krystallisiertes Chlorhydrat umgewandelt und vollends durch seine schöne Benzoylverbindung gereinigt worden, ein racemisches Cocain, das in seinen Merkmalen dem gewöhnlichen Cocain ebenso nahe steht, wie das bereits beschriebene ψ -Racemat dem natürlichen Rechtscocain. Eigentümlicherweise stimmen die beiden Racemate im Schmelzpunkt überein; die Mischprobe ergibt natürlich Erniedrigung.

¹⁾ Über ein Isomeres in der Mutterlauge wurde (a. a. O., S. 18, Fußnote 1) bemerkt: „Sein Jodmethylat wird von Natronlauge sehr leicht unter Entbindung von Dimethylamin gespalten, während das Derivat des r-Ecgonins und das des bekannten Rechtsecgoninesters, wie im experimentellen Teil gezeigt wird, viel beständiger ist“.

Spaltung der Racemate.

Die Probe auf die Erklärung dieser Racemate sollte die Zerlegung in die optischen Antipoden sein. Die Spaltung nach der klassischen Methode der Paarung mit optisch aktiven Säuren ist aber beim ν -Cocain auf große Schwierigkeiten gestoßen, die auf ungewöhnlicher Beständigkeit halbracemischer Salze zu beruhen scheinen. Anstatt bei der Benzoylverbindung ist aber schließlich beim entsprechenden ψ -Ecgoninester die Trennung mit der d, α -Bromcampher- β -sulfosäure gelungen, als die fraktionierte Krystallisation der Salze aus Essigesterlösung vorgenommen wurde. Das schwerer lösliche Sulfonat ist das Salz der d -Form, des von A. Einhorn und A. Marquardt¹⁾ beschriebenen Rechtsecgoninesters vom Schmelzpt. 115°. Aus der Mutterlauge ließ sich die l -Form rein gewinnen, noch besser bei Anwendung der zweiten Bromcamphersulfosäure, der π -Säure, die mit dem l -Ester das schwerer lösliche Salz liefert.

Das zweite Racemat, das wegen seiner Beziehungen zum natürlichen Cocain noch wichtigere, ließ sich ohne Schwierigkeit durch Krystallisation des Bitartrats zerlegen. Das schwerer lösliche Salz ist das der l -Base und diese hat sich als identisch mit natürlichem Cocain erwiesen. Die Synthese des natürlichen Cocains ist dadurch vollendet. Von den Cocainen sind somit 2 d - und 2 l -Formen und 2 Racemate zugänglich und auch wirklich rein dargestellt worden.

Drittes racemisches Ecgonin.

Es sind die Isomeren mit Cis- und Trans-Stellung des Hydroxyls, die nun vorliegen, und mit optischer Isomerie, die auf der Nachbarstellung des Carboxyls im einen Falle zum d -, im anderen zum l -Brückenträger des Tropansystems beruht. Aber die Zahl der Isomeren, die Willstätter und Bommer²⁾ in einer Figurenübersicht zusammengestellt haben, ist die doppelte, da auch die Lage des Carboxyls zu den Tropansegmenten Cis-transisomerie bedingt. Es gab bisher nur wenig Anhaltspunkte dafür, daß sich verschiedene Lagerung des Carboxyls in diesen Aminosäuren³⁾ verwirklichen läßt. Indem man in

¹⁾ B. 23, 468 und zwar 472 (1890).

²⁾ a. a. O., S. 23.

³⁾ Cistransisomerie bei Aminosäuren ist hingegen schon lange bekannt z. B. in den von A. Einhorn (A. 310, 189 [1899]) untersuchten hydrierten Benzylaminocarbonsäuren.

Verbindungen von der Art des Ecgonins innermolekulare Ab-sättigung der basischen und sauren Gruppen annahm, neigte man zur Vorstellung, daß die freie Aminosäure vorzugsweise als cis-Form existiere. Bei dem Ester der Tropancarbonsäure, des Hydroecgonidins, ist es aber vor kurzem J. v. Braun und E. Müller¹⁾ gelungen, die vom Carboxyl bedingte geometrische Isomerie aufzufinden. Das eine Isomere war als Produkt der Reduktion des Anhydroecgonins mit Natrium und Alkohol bekannt; ein isomerer Tropancarbonsäureester entsteht bei der Hydrierung mit Palladium und Wasserstoff, was nach R. Willstätter und M. Bommer²⁾ und nach J. Gadamer und C. John³⁾ zur Voraussetzung hat, daß Anhydroecgonin die Doppelbindung Δ^1 enthält.

Aus den Produkten der Reduktion von Tropinocarbonsäure-ester ist nun ein drittes racemisches Ecgonin in schönen Krystallen isoliert worden, das sich von den bekannten Ecgoninen charakteristisch unterscheidet. Durch Erhitzen mit Alkalien wird es im Gegensatz zu den gewöhnlichen Ecgoninen nicht in eine ψ -Verbindung umgelagert, sondern unter Abspaltung von Wasser in racemisches Anhydroecgonin verwandelt. In diesem dritten Ecgonin, das den Gegenstand genauerer Untersuchung bilden soll, ist die auf der Anordnung des Carboxyls beruhende Cis-transisomerie verwirklicht. Die Beobachtung dieser Isomerie an den freien Aminosäuren steht in Einklang mit den auf Grund von Dipolformeln der Aminosäuren entwickelten Anschauungen von P. Pfeiffer⁴⁾, nach denen die innermolekulare Salzbildung der Aminosäuren und der Betaine keine räumliche Annäherung der sauren und basischen Gruppen zur Voraussetzung hat und mit Ringschließung im üblichen Sinne nichts gemein hat. Nach dieser Betrachtung läßt unsere bisherige Kenntnis nicht entscheiden, ob die bekannten Ecgonine die Cis-carbonsäuren der Tropanole sind und das neue Isomere Trans-carbonsäure oder umgekehrt.

Pharmakologische Ergebnisse.

Die hier beschriebenen isomeren Cocaine bieten ein wohl einzigartiges Material für vergleichende pharmakologische Unter-

¹⁾ B. 51, 235 (1918).

²⁾ A. 422, 15 (1918/21) und zwar S. 22.

³⁾ Ar. 259, 227 (1921/22).

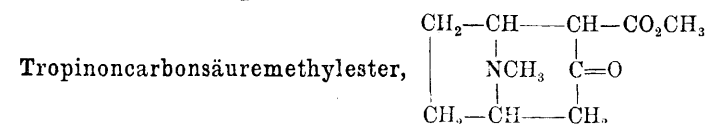
⁴⁾ B. 55, 1762 (1922); vgl. auch G. Bredig, Ph. Ch. 13, 323 Fußnote (1894) und I. Langmuir, Am. Soc. 42, 274 (1919/20).

suchung, von welcher hinsichtlich der noch wenig beachteten stereochemischen Spezifität der anästhesierenden Wirkung auf die Nerven Aufschlüsse zu erwarten sind. Herr Geheimrat Prof. Dr. R. Gottlieb hat eine eindringende Untersuchung dieser Isomeren in Angriff genommen und die Freundlichkeit gehabt, uns die folgende Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse zur Verfügung zu stellen:

Die pharmakologische Untersuchung der synthetischen Cocaine durch R. Gottlieb (Pharmakolog. Institut Heidelberg), veröffentlicht im Arch. f. exp. Path. u. Pharm. (97, 113 [1923]), hat bisher ergeben, daß das Anästhesievermögen an den peripheren Nervelementen und die Giftwirkung im Zentralnervensystem durch die räumliche Lage der Gruppen im Cocainmolekül in verschiedener Weise beeinflußt werden. Dadurch eröffnet sich die Aussicht, unter den Isomeren Anästhetika von stärkerer Wirksamkeit und gleichzeitig von geringerer Giftigkeit wie das Blättercocain aufzufinden. Die räumliche Anordnung in der ψ -Reihe scheint das Anästhesievermögen zu begünstigen. Die stärkste Wirkung bei direktem Kontakt mit den Nervelementen kommt dem d, ψ -Cocain zu. In gleicher Weise ist das Tropacocain (Benzoyl- ψ -tropein) dem Benzoyltropein überlegen. Auch das Racemat der ψ -Reihe wirkt stärker als das Racemat des gewöhnlichen Cocains, es anästhesiert aber schwächer als sein d -Anteil, weil die l -Form etwa viermal weniger wirksam ist. Hier hängt also die Wirksamkeit auch von der optischen Isomerie ab. Beim gewöhnlichen Cocain ist dagegen die Wirkungsstärke des Racemats ungefähr gleich der des l - und des d -Anteils.

In beiden Reihen erweisen sich die d -Formen bei der allmählichen Resorption vom subkutanen Zellgewebe aus als wesentlich ungiftiger für das zentrale Nervensystem als die linksdrehenden. So ist das d, ψ -Cocain höchstens halb so giftig als das Blättercocain, das l, ψ -Cocain dagegen bedeutend giftiger; die Giftigkeit des Racemats steht in der Mitte. Ebenso hat der optische Antipode des Blättercocains weit geringere resorptive Giftwirkungen als dieses, und dementsprechend ist auch das Racemat schon freier von den gefährlichen Nebenwirkungen des Anästhetikums.

Experimenteller Teil.



Bei der Einwirkung von staubförmigem Natrium auf den Dimethylester der N -Methyl-pyrrolidin-diessigsäure in Cymol entsteht nach Willstätter und Bommer ein Kondensationsprodukt, das durch die intensive Violettfärbung mit Eisenchlorid und durch die Abspaltung von Tropinon beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure als β -Ketonsäureester erkannt wurde. Bei den in kleinem Maßstab ausgeführten ersten Versuchen war es noch nicht gelungen, dieses Zwischenprodukt rein darzustellen; seine Löslichkeitsverhältnisse schienen nach den vorläufigen Beobachtungen nicht günstig für die Isolierung zu sein. Die Reinigung des Ketonsäureesters und der ähnlichen Äthylverbindung wird indessen durch die Bildung schön krystallisierter Hydrate erleichtert.

Das Kondensationsprodukt wird unter Einleiten von Kohlensäure mit etwas Eis verrührt und die wäßrige Lösung des Natriumsalzes vom Cymol abgetrennt und durch Ausschütteln mit Äther von etwas Ausgangsmaterial und Nebenprodukten befreit. Unter Kühlung säuert man mit Salzsäure bis zur Bläuung von Kongopapier an, filtriert und sättigt die Flüssigkeit mit Pottasche, um ihr sodann den Ester durch zehnmaliges Ausschütteln mit Chloroform zu entziehen. Zur Reinigung führen wir den basischen Ester aus der Chloroformlösung nochmals in Schwefelsäure von 33 Proz. über, setzen ihn mit Kaliumcarbonat in Freiheit und isolieren ihn wieder durch Ausziehen mit Chloroform. Nach dem Trocknen der Lösung mit Natriumsulfat und vollständigem Abdampfen im Vakuum hinterbleibt ein Öl, das beim Verreiben mit etwas Wasser unter Erwärmung zu einem Krystallkuchen von Hydrat erstarrt. In wenig heißem Wasser aufgelöst, scheidet sich das Hydrat, das in kaltem Wasser immerhin leicht löslich ist, wieder in farblosen Krystallkrusten ab; sie verlieren das Wasser erst über Phosphorpentoxyd.

Der wasserfreie Ester, der auch aus wenig Methylalkohol umgeschieden werden kann und sich langsam in winzigen Kryställchen abscheidet, zeigt den Schmelzp. 111° (korr); das Hydrat

schmilzt nicht ganz scharf bei 100°, wobei Wasser abgegeben wird und etwas Substanz sich mit diesem verflüchtigt.

Zur Wasserbestimmung stellten wir die wasserfreie Substanz in einer Glocke über Wasser und dann zur Konstanz an der Luft auf.

0,5020 g wasserfreie Subst.: 0,6165 g Hydrat. — 0,4748 g wasserfreie Subst.: 0,5800 g Hydrat.

$C_{10}H_{15}O_3N + 2\frac{1}{2}H_2O$ Ber. $2\frac{1}{2}H_2O$ 18,60. Gef. 18,60, 18,14.

4,455 mg Subst. (über P_2O_5 getr.): 9,970 mg CO_2 , 3,000 mg H_2O . — 5,575 mg Subst.: 12,350 mg CO_2 , 3,755 mg H_2O .

$C_{10}H_{15}O_3N$ Ber. C 60,91 H 7,61.
Gef. „ 61,04, 60,42, „ 7,54, 7,54.

Der wasserfreie Tropinoncarbonsäuremethylester ist in Äthyl- und heißem Methylalkohol leicht, in Chloroform beträchtlich löslich, sehr wenig löslich in Äther. Er reagiert deutlich, aber nicht stark alkalisch und bildet Salze sowohl mit Alkalien wie mit Säuren. Dieser Ketonsäureester dürfte in der wässrigen Lösung stark enolisiert sein.¹⁾ Er ist im Gegensatz zum Tropinon in verdünnter Schwefelsäure ganz unbeständig gegen Permanganat, von Eisenchlorid wird seine Lösung stark rotviolett gefärbt.

Chlorhydrat. Aus methylalkoholischer Lösung krystallisieren auf Zusatz von Äther Drusen, die aus sechsseitigen, an beiden Enden abgeschrägten Prismen vom Schmelzp. 180° (korr.) bestehen.

5,474 mg Subst.: 10,325 mg CO_2 , 3,480 mg H_2O . — 1,120 mg Subst.: 0,64 ccm N (23°, 756 mm). — 1,071 mg Subst.: 0,595 ccm N (21°, 755 mm). — 36,505 mg Subst.: 22,845 mg AgCl. — 27,275 mg Subst.: 17,115 mg AgCl.

$C_{10}H_{14}O_3NCl$ Ber. C 51,36, H 6,90, N 6,0, Cl 15,18
Gef. „ 51,44, „ 6,92, „ 6,42, 6,28, „ 15,48, 15,52.

Benzoylverbindung. Der Tropinoncarbonsäureester läßt sich leicht benzoylieren und liefert unter den verschiedensten Bedingungen z. B. mit und ohne Pyridin oder in ätzalkalischer Lösung mit Benzoylchlorid das nämliche Benzoylderivat, das sich zur Erkennung des Esters eignet. Wir versetzten beispielsweise die Lösung von 3,5 g Methylester in 6 g Pyridin mit 4 g Benzoylchlorid. Die Mischung erwärmte sich stark: zur

¹⁾ Vgl. K. v. Auwers, Zur Spektrochemie der Tropanderivate, J. pr. Ch. [2] 105, 102 (1922) und zwar S. 116.

Vervollständigung der Reaktion ließen wir sie bei 30—40° stehen. Eine Probe gab dann keine Eisenchloridreaktion mehr. Nach Abdampfen des Pyridins im Vakuum wurde der Rückstand mit Wasser aufgenommen und durch Waschen mit Äther gereinigt. Dann machten wir die Base mit Ammoniak frei, schüttelten sie mit Äther aus und erhielten beim Verdunsten derselben einen festen Rückstand, der aus Benzollösung durch Vermischen mit niedrig siedendem Petroläther umkrystallisiert wurde. Das Benzoat bildet schöne Nadeln vom Schmelzpunkt 75—76° (korr.).

6,305 mg Subst.: 15,690 mg CO_2 , 3,530 mg H_2O . — 5,516 mg Subst.: 0,235 ccm N (19°, 756 mm).

$C_{17}H_{19}O_4N$ Ber. C 67,71 H 6,35 N 4,65
Gef. „ 67,87 „ 6,27 „ 4,95.

Der benzoylierte Ester ist in Wasser fast unlöslich, in Petroläther wenig, in Alkohol und Äther leicht löslich. Das Chlorid (Schmelzp. 188°, korr.) krystallisiert schön aus Essigester, es gibt mit Natriumnitrat eine Fällung vom Schmelzp. 171° (korr.), auch mit Jodkalium ein schwer lösliches Jodid (Schmelzpunkt 210°, korr.).

Im Gegensatz zum Cocain, dessen Formel 2 H-atome mehr enthält, zeigt die Verbindung keine merkliche anästhesierende Wirkung.

Die Benzoylverbindung verhält sich in schwefelsaurer Lösung gegen Permanganat fast wie gesättigt, sie entfärbt auch Brom nur langsam. Gegen katalytische Hydrierung und andere Reduktionsweisen leistet sie Widerstand. Verdünnte Alkalien und Säuren spalten leicht Benzoesäure ab und bilden Tropinoncarbonsäureester zurück, ehe die Hydrolyse zum Tropinon fortschreitet. Keine von diesen Beobachtungen entscheidet, ob das Benzoyl an den Sauerstoff oder in eine Methylengruppe eingetreten ist.

Tropinoncarbonsäureäthylester, $C_{11}H_{17}O_3N$.

Der Äthylester entsteht bei der Kondensation nach Willstätter und Bommer in etwas größerer Ausbeute als die Methylverbindung (als Tropinon bestimmt, 25 Proz. der Theorie). Er ist flüchtig und bildet gleichfalls ein an Mesoxalsäureester erinnerndes krystallisiertes Hydrat. Dasselbe läßt sich nicht

gut umkrystallisieren, aber der Ester kann entweder über sein salzsaures Salz oder durch Auflösen in wäßriger Kalilauge gereinigt werden. Die alkalische Lösung wird mit Äther, an den sie nichts vom Keton säureester abgibt, gewaschen, der Ester mit Ammonchlorid daraus in Freiheit gesetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt.

Der wasserfreie Ester ist ein Öl, das unter 0,5 mm Druck bei 107° und in kleinen Mengen im Vakuum von 25 mm bei ungefähr 170° unzerstört destilliert. Das krystallisierte Hydrat schmilzt bei 63—65°; es ist luftbeständig und gibt das gesamte Wasser schon über Schwefelsäure ab, wobei Verflüssigung eintritt.

0,9837 g Subst.: verloren 0,1430 g H₂O. — 2,00 g Subst.: verloren 0,2920 g H₂O.

C₁₁H₁₇O₃N + 2H₂O. Ber. 2H₂O, 14,60. Gef. 14,5, 14,6.

10,240 mg Subst.: 23,330 mg CO₂, 7,025 mg H₂O. — 7,735 mg Subst.: 17,6365 mg CO₂, 5,455 mg H₂O. — 6,945 mg Subst.: 0,420 ccm N (17°, 755 mm). — 7,310 mg Subst.: 0,478 ccm N (19°, 750 mm).

C₁₁H₁₇O₃N. Ber. C 62,56, H 8,06, N 6,63
Gef. „ 62,16, 62,21, „ 7,67, 7,90, „ 6,92, 6,89.

Das Hydrat ist in Alkohol sehr leicht, in Wasser beträchtlich löslich, in Chloroform und in Äther löst es sich langsam unter Übergang in die wasserfreie Form. Bei langsamer Einwirkung von Feuchtigkeit auf den öligen Ester bildet sich das Hydrat in leichten Krystalldrusen als Sublimat. Die Krystalle geben in verschiedenen Lösungsmitteln sofort intensive Eisenchloridreaktion.

Das Pikrat des Tropinoncarbonsäureesters ist in Wasser und in Benzol schwer löslich und schmilzt bei 135—136° (korr.), das Jodmethylat scheidet sich aus Methylalkohol in Tafeln vom Schmelzp. 190—192° (korr.) ab, das Hydrochlorid krystallisiert bei langsamem Verdünnen seiner alkoholischen Lösung mit Äther in Prismen vom Schmelzp. 168° (korr.).

26,945 mg Subst.: 15,475 mg AgCl. — 33,065 mg Subst.: 19,120 mg AgCl.

C₁₁H₁₈O₃NCl. Ber. Cl 14,72. Gef. 14,61, 14,71.

Synthese aus Acetondicarbonestersäure mit Succindialdehyd und Methylamin.¹⁾

Hier ist wie bei der Synthese von Willstätter, Pfannenstiel und Bommer der primäre Ester der Acetondicarbonsäure

¹⁾ D. R. P. 344031, 345759, 346890 vom 24. August 1919.

das Ausgangsmaterial. Der Diaethylester v. Pechmanns wird, wie Willstätter und Pfannenstiel beobachtet haben, bei gewöhnlicher Temperatur von Alkalilauge glatt halbverseift und bildet ein schönes Dikaliumsalz. Das methylestersäure Salz war noch nicht dargestellt. Wir gewannen es durch Eintragen von Acetondicarbon säuredimethylester (156 g) in ein auf -5° gekühltes Gemisch aus 800 g 50prozentiger Kalilauge und 360 g Methylalkohol. Das Salz, das in Methylalkohol nicht wenig löslich ist, scheidet sich schwierig ab; die Krystallisation wird durch Zugabe von 150 ccm Äther vervollständigt. Dann fällt das Dikaliumsalz in schneeweißen Krystallblättern aus (98 g); in äthylalkoholischer Lösung wird die Ausbeute größer, aber die Einheitlichkeit des primären Methylesters unsicher.

Für die Kondensation war die Synthese von R. Robinson¹⁾ vorbildlich. Vom Succindialdehyd, den wir nach dem schönen Verfahren von C. Harries²⁾ gewonnen hatten, wurden 10 g in 200 ccm Wasser gelöst und auf -5° gekühlt. Dazu fügten wir die eiskalte Lösung von 41 g methylestersäurem Dikaliumsalz und von 11,8 g salzsaurem Methylamin sowie 16,2 g freiem Methylamin in 200 ccm Wasser. Die Kondensation trat unter Temperatursteigerung ein und es entstand eine seifige Masse. Nach einigen Stunden säuerten wir die Lösung mit Salzsäure an, filtrierten und versetzten sie mit einem Überschuß von Ammoniak. Durch häufiges Ausschütteln mit Chloroform wurde der Tropinoncarbonsäuremethylester isoliert, der nach dem Verdampfen als braunes Öl zurückblieb. Die Ausbeute betrug 15 g, d. i. 65 Proz. der Theorie. Beim Versetzen mit Wasser erfolgte die charakteristische Hydratbildung; das krystallisierte Hydrat wurde, wie oben beschrieben, gereinigt und durch den Schmelzpunkt von annähernd 100°, durch die Analyse und besonders durch Umwandlung in die beiden racemischen Cocaine, das Hauptprodukt, *ψ*-Cocain vom Schmelzp. 80°, und das Nebenprodukt, Cocain vom Schmelzp. 79—80°, identifiziert. Aus der Mutterlauge des Tropinoncarbonsäureesters konnte durch Verköchen mit Schwefelsäure noch etwas Tropinon gewonnen und als Dibenzalverbindung isoliert werden.

¹⁾ Soc. 111, 762 (1917) und zwar S. 766.

²⁾ B. 34, 1488 (1901); 35, 1183 (1902); 39, 3670 (1906); 41, 255 (1908).

Zerlegung des r, ψ -Ecgoninmethylesters in die optischen Antipoden.

Bei der Reduktion des Tropinoncarbonsäuremethylesters mit Natriumamalgam in schwach saurer Lösung entsteht ein Gemenge isomerer Ester, begleitet von wechselnden Mengen ψ -Tropin, das durch Abtrennen des Carboxymethyls gebildet ist. Aus dem Gemisch läßt sich nach Willstätter und Bommer der ziemlich schwer lösliche und vortrefflich krystallisierende ψ -Ecgoninester leicht in reinem Zustand (Schmelzp. 128°) ausscheiden. Das durch Hydrolyse daraus entstehende r, ψ -Ecgonin ist schon von R. Willstätter und A. Bode¹⁾ beschrieben worden. Außer der angegebenen wasserfreien Form, die monoklin krystallisiert, begegnen wir auch einem Hydrat mit 1 Mol H_2O , das nach der Bestimmung des Herrn Dr. Steinmetz tetragonale, bipyramidale Prismen ($a:c = 1:0,4533$) bildet.

Die Benzoylverbindung des Esters, das racemische ψ -Cocain vom Schmelzp. $81,5^\circ$, versuchten wir mittels verschiedener optisch aktiver Säuren in die Komponenten zu spalten, namentlich mit Hilfe von Rechtsweinsäure, Äpfelsäure, d-Camphersulfosäure und den d-Bromcamphersulfosäuren (β - und π -Säure). Im Gegensatz zum Verhalten des Racemats von gewöhnlichem Cocain versagten hier, wie schon in den von Willstätter und Bode angeführten²⁾ Versuchen, die klassischen Methoden durchaus. In allen Fällen krystallisierten Salze aus, die beim Zerlegen d,l- ψ -Cocain lieferten; sogar das gut krystallisierende, schwer lösliche d, α -Bromcampher- β -sulfonat gab, auch wenn es mit bromcamphersulfosaurem d, ψ -Cocain geimpft wurde und sich in Fraktionen abschied, nur Krystalle, aus denen die racemische Base wiedererhalten wurde. Für diese ergab aber die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung in benzolischer Lösung einfaches Molekulargewicht, entsprechend der Formel $C_{17}H_{21}O_4N$.

Es ist nicht unmöglich, daß die erhaltenen Salze, die sich durch fraktionierte Krystallisation nicht trennen ließen, Gemische aus Verbindungen von sehr ähnlicher Löslichkeit sind, die aus der aktiven Säure mit d- und mit l, ψ -Cocain bestehen. Den Beobachtungen wird aber die Annahme besser gerecht, daß hier Salze der racemischen Base mit den aktiven Säuren vorliegen, also halbracemische Verbindungen, wie von A. Laden-

¹⁾ A. 326, 61 (1902).²⁾ A. 326, 42 (1902) und zwar S. 74.

burg¹⁾ einige untersucht worden sind. Da die Neigung zum Zerfall in die Antipoden sehr gering ist, konnten die Bedingungen für die Zerlegung nicht aufgefunden werden. Die Verbindungen des racemischen ψ -Cocains stellen ein geeignetes Versuchsmaterial für weitere Untersuchungen dar, um hinsichtlich der umstrittenen Erscheinung²⁾ der partiellen Racemie die Anschauungen von A. Ladenburg und die entgegenstehenden von H. W. Bakhuis Roozeboom zu prüfen.

Bitartrat des r, ψ -Cocains. Von der synthetischen Base wurden 5 g mit 2,5 g Weinsäure verrieben und unter gelindem Erwärmen in 35 g Alkohol gelöst. Bei vorsichtigem Abkühlen schieden sich allmählich Rosetten feiner filziger Nadeln aus. Nach Umkrystallisieren aus 150 ccm Alkohol betrug die Ausbeute noch 6,4 g; nach zwei folgenden Krystallisationen aus verdünnter Lösung isolierten wir 2,2 g. Dabei änderte sich der Schmelzp. 164° und das Drehungsvermögen nicht.

0,9970 g in 19,66 g Lösung, $d = 1,016$, $l = 2$, $\alpha = +0^\circ 55'$, $[\alpha]_D^{20} = +8,9^\circ$.
Daraus berechnet sich für das Bitartrat $[M] = +39^\circ$.

Für salzsaures d, ψ -Cocain, also auch für die Base, finden wir $[M] = +148^\circ$, für das Bitartrat des d, ψ -Cocains (Schmelzpunkt 139° korr.) $[M] = +191^\circ$, woraus sich für d-Weinsäure $[M] = +43^\circ$ ergibt.

1,0005 g d, ψ -Cocainchlorhydrat in 20,558 g Lösung, $d = 1,008$, $l = 2$, $\alpha = +4^\circ 18'$, $[\alpha]_D^{20} = +43,5^\circ$.

1,0051 g d, ψ -Cocainbitartrat in 20,427 g Lösung, $d = 1,007$, $l = 2$, $\alpha = +4^\circ 10'$, $[\alpha]_D^{20} = +42,1^\circ$.

Aus dem Bitartrat des synthetischen Alkaloids isolierten wir wieder die Base, die sogleich den Schmelzp. 79 — 80° zeigte, für sich und in Mischung mit dem Ausgangsmaterial.

d, α -Bromcampher- β -sulfosaures r, ψ -Cocain. 2,2 g synthetisches Cocain wurden mit 2,3 g Bromcamphersulfosäure von H. E. Armstrong und T. M. Lowry³⁾ in 90 ccm heißem Wasser gelöst. Beim Abkühlen schied sich etwas Sirup aus, der erst

¹⁾ B. 31, 524, 937, 1964 (1898); 32, 50 (1899); 36, 1649 (1903); 40, 2279 (1907). Siehe dazu E. Fischer, B. 39, 530 und zwar S. 572 (1906); B. 40, 943, Fußnote 4 (1907).

²⁾ Siehe H. Dutilh, C. 1910, II, 626 und 1912, I, 1530; ferner K. Hess und O. Wahl, B. 55, 1979 und zwar S. 1980 (1922).

³⁾ Soc. 81, 1441 (1902) und zwar S. 1451.

nach längerer Zeit und häufigem Reiben krystallisierte. Das feinkörnige Salz bildete beim Umkrystallisieren aus Wasser (50 ccm) langsam kleine Prismen vom Schmelzpt. 182—183°.

0,8376 g in 27,91 g Lösung, $d = 1,005$, $l = 2$, $\alpha = +3^{\circ} 4'$, $[\alpha]_D^{20} = +50,5^{\circ}$, $[M] = +312^{\circ}$.

Hingegen krystallisierte das bromcamphersulfosaure *d, \psi*-Cocain leicht aus verdünnter Lösung in schön ausgebildeten Prismen vom Schmelzpt. 206—207°, korr.

1,0075 g in 33,27 g Lösung, $d = 1,008$, $l = 2$, $\alpha = +4^{\circ} 24'$, $[\alpha]_D^{20} = +72,5^{\circ}$, $[M] = +446^{\circ}$,

während nach der Regel von P. Walden¹⁾ 452° zu erwarten wäre.

Aus dem Bromcamphersulfonat des synthetischen Alkaloids gewannen wir ebenfalls die Base vom Schmelzpt. 79—80° zurück, die sich in Chloroformlösung als optisch inaktiv erwies.

Auch das *camphersulfosaure* Salz aus der *r*-Base (gut ausgebildete Blättchen vom Schmelzpt. 218° (korr.), $[\alpha]_D^{20} = +9,19^{\circ}$) war vom Salz des aktiven Alkaloids (dünne Nadeln vom Schmelzpt. 222° (korr.), $[\alpha]_D^{20} = +37,31^{\circ}$) ganz verschieden.

Die Versuche zur Spaltung des Racemates führten schließlich zum Erfolg, als wir statt des Cocains den *d, l, \psi*-Ecgoninester mit der *d, \alpha*-Bromcampher- β -sulfosäure paarten und das Salz statt aus wäßriger Lösung aus Essigester krystallisieren ließen.

2,5 g *r, \psi*-Ecgoninmethylester lösten wir zusammen mit 3,8 g *d, \alpha*-Bromcampher- β -sulfosäure in heißem Essigester und verdünnten die Lösung noch mit etwas Alkohol, so daß beim Abkühlen die Abscheidung von etwas sirupösem Salze vermieden wurde. Allmählich scheiden sich mehrere Millimeter lange Prismen von Sargdeckelform ab, die bei 198° (korr. 201°) schmolzen.

Erste Darstellung: 1,0134 g in 19,364 g wäßriger Lösung, $d = 1,018$, $l = 2$, $\alpha = +7^{\circ} 37'$, $[\alpha]_D^{20} = +71,42^{\circ}$, $[M] = 364$.

Zweite Darstellung: 1,0000 g in 19,320 g wäßriger Lösung, $d = 1,018$, $l = 2$, $\alpha = +7^{\circ} 39'$, $[\alpha]_D^{20} = +72,6^{\circ}$, $[M] = 370$.

Die krystallographische Untersuchung des Salzes hat Herr Privatdoz. Dr. H. Steinmetz ausgeführt, der so freundlich war, uns die folgenden Angaben zur Verfügung zu stellen.

d, \psi-Ecgoninmethylester-*d, \alpha*-Bromcampher- β -sulfonat (durch

¹⁾ Ph. Ch. 15, 206 (1894).

Spaltung des *d, l*-Esters gewonnen). Rhombisch bisphenoidisch; $a:b:c = 0,6338:1:0,3429$ (Fig. 1).

Die vorliegenden Krystalle zeigten folgende Formen: $a\{100\}$, $m\{110\}$, $n\{120\}$, $p\{140\}$, $r\{101\}$. Alle Krystalle sind prismatisch parallel der *c*-Achse ausgebildet; *a* ist nur an wenigen vorhanden, *m* und *p* oft in etwa gleich großer Ausbildung, *n* sehr schmal oder fehlend. Als Endflächen der Prismen wurde nur die Form $r\{101\}$ beobachtet. Die $[001]$ -Zone ist meist gestreift und neigt zur Vicinalflächenbildung.

	Berechnet	Beobachtet
$m:a = (110):(100) =$	—	*32° 22'
$n:a = (120):(100) =$	51° 44'	51° 45'
$p:a = (140):(100) =$	68° 28½'	68° 15'
$r:a = (101):(100) =$	—	*61° 35'
$r:m = (101):(110) =$	66° 18'	66° 15'
$r:n = (101):(120) =$	73° 51½'	73° 45'
$r:p = (101):(140) =$	79° 57'	79° 57'

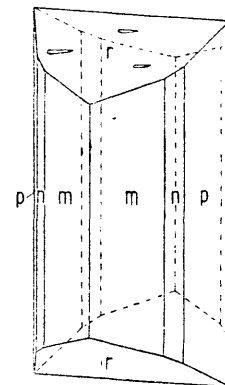


Fig. 1.

Spaltbarkeit: vollkommen nach $\{100\}$. Die Ebene der optischen Achsen ist $\{100\}$, die spitze Bisektrix ist die *c*-Achse. Achsenwinkel für Blau kleiner als für Rot. Optisch positiv.

Die Flächenausbildung ist holodrisch; die Ätzfiguren auf *r* beweisen jedoch die Zugehörigkeit zur bisphenoidischen Klasse.

Zum Vergleich stellten wir aus natürlichem *l*-Ester durch die beim Erhitzen mit Kalilauge eintretende Umlagerung und durch Wiederverestern ein Präparat des *d, \psi*-Methylesters dar und fanden für das Bromcamphersulfonat nach Umkrystallisieren aus Alkohol einen übereinstimmenden Wert der spez. Drehung.

0,9942 g in 20,097 g Lösung, $d = 1,016$, $l = 2$, $\alpha = +7^{\circ} 11'$, $[\alpha]_D^{20} = +71,5^{\circ}$.

Der aus dem bromcamphersulfosauren Salz isolierte Methylester krystallisierte gut aus ätherischer Lösung und zeigte für sich allein und im Gemisch mit natürlichem *d, \psi*-Methylester (Schmelzpt. 115° nach A. Einhorn und A. Marquardt¹⁾) den Schmelzpt. 115° (116° korr.). Mischen mit dem racemischen Ester drückte dessen Schmelzpt. von 128 auf 112° herab.

Die Beschreibung des *d, \psi*-Ecgoninmethylesters sei mit dem Wert für das Drehungsvermögen ergänzt, der am natürlichen Präparat bestimmt wurde.

d, \psi-Methylester in wäßriger Lösung. 1,0062 g in 19,5454 g Lösung, $d = 1,007$, $l = 2$, $\alpha = +2^{\circ} 2'$, $[\alpha]_D^{20} = +19,5^{\circ}$.

Chlorhydrat in wäßriger Lösung. 1,0050 g in 19,5220 g Lösung, $d = 1,013$, $l = 2$, $\alpha = +2^{\circ} 28'$, $[\alpha]_D^{20} = +23,67^{\circ}$.

Bei der Spaltung gewannen wir aus der Mutterlauge des Bromcamphersulfonats auch die l-Form des ψ -Ekgoninmethylesters, die ebenfalls bei 115° schmolz und die zusammen mit der gleichen Menge von d-Ester wieder das Racemat vom korr. Schmelzpt. 129° lieferte.

Beide Komponenten des ψ -Cocains sind also synthetisch zugänglich geworden, und wir haben sowohl die mit natürlichem „Rechtscocain“ übereinstimmende Verbindung wie ihren Antipoden, das l, ψ -Cocain, rein dargestellt.

Die Gewinnung der Verbindungen der l, ψ -Ekgoninreihe wird durch Anwendung der zweiten Bromcamphersulfonsäure

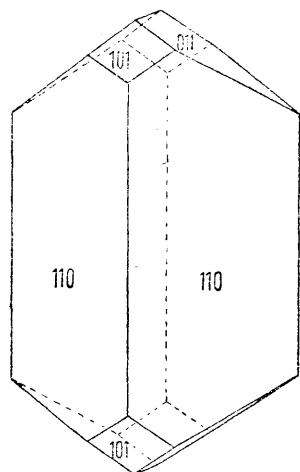


Fig. 2.

verbessert, die bei der Zerlegung des racemischen Esters das entgegengesetzte Resultat ergab. Wir erhielten den l, ψ -Methylester in Form eines schwerlöslichen Salzes, als wir das Racemat mit der d, α -Bromcampher- π -sulfosäure von F. S. Kipping und W. J. Pope¹⁾ vereinigten und das (ohne Trennung) aus konzentrierter alkoholischer Lösung abgeschiedene Salz aus heißem Methylalkohol langsam krystallisieren ließen. Das bei 243° schmelzende Salz ($[\alpha]_D^{20} = +43,47^\circ$) lieferte bei der Zerlegung den reinen l, ψ -Methylester ($[\alpha]_D^{20} = -14,74^\circ$ in 10 prozentiger methylalkoholischer Lösung).

Herr F. Müllbauer hatte die Freundlichkeit, uns folgende im Institut des Herrn Geh. Rates von Groth ausgeführte Messung mitzuteilen:

l, ψ -Ekgoninmethylester-d, α -Bromcampher- π -sulfonat.

Rhombisch bisphenoidisch; $a : b : c = 0,3598 : 1 : 0,6692$.

Einfache Kombination $\{011\}\{110\}$, seltener $\{011\}\{101\}\{110\}$ (Fig. 2).

¹⁾ Soc. 63, 548 (1893) und zwar S. 577; Soc. 67, 354 (1895) und zwar S. 356.

	Berechnet	Beobachtet
(011):(0 $\bar{1}$ 1)	—	67° 34' 40''
(101):(1 $\bar{0}$ 1)	—	123° 57' 15''
(110):(1 $\bar{1}$ 0)	—	39° 35'
(011):(110)	79° 8' 14''	79° 20' 17''
(011):(101)	67° 0' 12''	66° 35'
(101):(110)	33° 50' 30''	33° 50'

Spaltbarkeit nach (011) deutlich. Ebene der optischen Achsen (001); Austritt je einer Achse auf den Flächen des Prismas III. Stumpfe Bisektrix auf (100), spitze Bisektrix (010); diese Fläche tritt jedoch an keinem der vorliegenden Krystalle auf.

Jodmethyleate der Ekgoninester.

Das Jodmethyleat des d, ψ -Methylesters, sei es aus dem synthetischen oder dem natürlichen Ester, unverdünnt oder in Lösung dargestellt, schmilzt bei 209° . Es ist in kaltem Methylalkohol schwer löslich und krystallisiert in flimmernden Blättchen. Wir beobachten die Entstehung derselben Verbindung infolge einer eigentümlichen Umlagerung bei der Einwirkung von Jodmethyl auf unverdünnten l-Ekgoninmethylester in der Kälte.

6,308 mg Subst.: 4,314 mg AgJ. — 11,779 mg Subst.: 8,090 mg AgJ.

$C_{11}H_{20}O_3.NJ$. Ber. J 37,19 Gef. J 36,97, 37,12.

Merkwürdigerweise entsteht aus unverdünntem l-Ekgoninester in der Wärme, und zwar gleichfalls unter Umlagerung, ein Jodmethyleat (kurze Nadeln, schwerlöslich in kaltem Holzgeist), das den von A. Einhorn und A. Friedländer¹⁾ für Rechts-ekgoninmethylester angegebenen (von Willstätter und Bode²⁾ zitierten) Schmelzpt. 165° aufweist ($[\alpha]_D^{20} = +11,25^\circ$ in 5 prozentiger Lösung).

6,022 mg Subst.: 4,205 mg AgJ. — 5,364 mg Subst.: 3,700 mg AgJ.

$C_{11}H_{20}O_3.NJ$. Ber. J 37,19 Gef. J 37,74, 37,29.

Diese noch unerklärten Isomerieverhältnisse laden zu weiteren Untersuchungen ein.

Der r, ψ -Methylester liefert unter allen Versuchsbedingungen die von Willstätter und Bode³⁾ beschriebene, in derben Nadeln oder Stäbchen vom Schmelzpt. 185° (korr.) krystallisierende Verbindung. Das nämliche Jodmethyleat beobachten

¹⁾ B. 26, 1482 (1893) und zwar 1491.

²⁾ A. 326, 42 (1902) und zwar S. 69.

³⁾ A. 326, 77 (1902).

wir als Produkt der Einwirkung von Jodmethyl auf den unverdünnten r-Methylester der gewöhnlichen Ekgoninreihe.

Die wahren l- und d,l-Ekgoninmethylesterjodmethylate erhielten wir hingegen, begleitet von den jodwasserstoffsäuren Salzen, beim Behandeln der in Methylalkohol, Chloroform oder Essigester gelösten Ester mit Jodmethyl. Das l-Jodmethylat schmilzt bei 164° ($[\alpha]_D^{20} = -17,6^\circ, -18,2^\circ$ in 5proz. Lösung), das d,l-Jodmethylat (leicht löslich in Holzgeist, Drusen aus Stäbchen mit abgeschrägten Enden) bei 162°. Die ähnlich schmelzenden Jodide sind, wie auch ihre Mischschmelzpunkte zeigten, bestimmt verschieden.

I. l-Esterjodm. 4,717 mg Subst.: 3,165 mg AgJ. — 6,969 mg Subst.: 4,720 mg AgJ.

II. d,l-Esterjodm. 5,786 mg Subst.: 3,885 mg AgJ.

$C_{11}H_{20}O_3NJ$. Ber. J 37,19

Gef. „ I. 36,27, 36,61, II. 36,30.

Die Jodmethylate der ψ -Reihe unterscheiden sich von den Isomeren auch durch ihre größere Beständigkeit gegen Alkalien.⁴⁾

r-Ekgoninmethylester, $C_{10}H_{17}O_3N$.

Das Reduktionsprodukt des Tropinoncarbonsäureesters ist nicht einheitlich. Der krystallisierte ψ -Ekgoninmethylester hinterläßt in der Mutterlauge einen ölig bleibenden Anteil. Daraus isolierten wir in der Form von einheitlich krystallisiertem salzsaurem Salze einen isomeren Ester, der in seinen Eigenschaften dem auch nur als Öl erhaltenen natürlichen Ekgoninmethylester ähnlich ist.

3,952 mg Subst. (aus krystall. Hydrochlorid isoliert): 0,245 ccm N (23°, 755 mm).

$C_{10}H_{17}O_3N$. Ber. N 7,04 Gef. 7,10.

Das Chlorhydrat krystallisierte aus der methylalkoholischen Lösung des r-Methylesters nach Neutralisation mit salzsäurehaltigem Äther. Schmelzp. 195° (korr.).

5,073 mg Subst.: 0,245 ccm N (18°, 750 mm). — 5,954 mg Subst. 3,650 mg AgCl.

$C_{10}H_{15}O_3NCl$. Ber. N 5,95 Cl 15,05

Gef. „ 5,59 „ 15,16.

⁴⁾ Vgl. R. Willstätter und M. Bommer, A. 422, 15 (1918/21) und zwar S. 35.

Die beste Form für Reinigung und Beschreibung des Esters ist seine Benzoylverbindung. Ihre Einheitlichkeit ist für die Reinheit dieses Methylesters beweisend, der in der Mutterlauge von ψ -Verbindung noch von weiteren Reduktionsprodukten begleitet wird.

Umlagerung des r-Ekgoninesters in ψ -Racemat.

Wie l-Ekgonin in sog. Rechtsekgonin, so wird racemisches Ekgonin durch Alkalilauge in das von Willstätter und Bode beschriebene r, ψ -Ekgonin umgelagert. Die angenommene¹⁾ Konfigurationsbeziehung und Analogie mit Tropin und ψ -Tropin findet dadurch Bestätigung.

3,4 g öliges Ekgoninmethylester wurden mit 12 g 33proz. Kalilauge 24 Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt. Dann neutralisierten wir die Lösung mit Salzsäure, klärten sie mit Kohle und dampften im Vakuum ein. Die organische Substanz wurde dem Salzurückstand durch Auskochen mit Holzgeist entzogen und nach nochmaligem Verdampfen, das zum vollständigen Entwässern nötig war, durch eintägiges Kochen mit 10prozentiger methylalkoholischer Chlorwasserstoffsäure verestert. Aus der ätherischen Lösung des gebildeten Esters schieden sich 2 g kleine farblose Prismen ab, die den Schmelzpunkt 128° (korr.) besaßen und mit r, ψ -Ekgoninmethylester identisch waren. Auch das aus methylalkoholischer Lösung der Komponenten erhaltene Jodmethylat vom Schmelzp. 182° (korr. 185°) und die Benzoylverbindung, die für sich und beim Mischen mit einem nach Willstätter und Bode aus Tropinon dargestellten Präparate bei 80° schmolz, bestätigte die Identität.

r-Cocain, $C_{17}H_{21}O_4N$.

Der ölige Ekgoninester wurde mit der gleichen Menge Benzol verdünnt und mit dem zweiundeinhalbfachen Gewicht von Benzoesäureanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Darauf verdünnten wir mit Äther und versetzten die Lösung mit wäßriger Salzsäure bis zur sauren Reaktion auf Congo-papier. Die abgetrennte Chlorhydratlösung wurde durch Ausäthern von Benzoesäure befreit und ammoniakalisch gemacht. Dann isolierten wir das Alkaloid mit Äther, worin es leicht

¹⁾ R. Willstätter und A. Bode, A. 326, 23 (1902) und zwar S. 47.

löslich ist, und erhielten es beim Eindampfen als Sirup, der rasch krystallinisch erstarrte. Beim Umkrystallisieren aus Petroläther, worin es sich in der Wärme leicht löst, bildete es gut ausgebildete, flache rhombische Prismen vom Schmelzpt. 79 bis 80°. Das neue Racemat stimmt also im Schmelzpunkt mit r, ψ -Cocain überein, aber die Mischprobe ergibt eine Erniedrigung um etwa 20°.

5,417 mg Subst.: 13,315 mg CO₂, 3,245 mg H₂O. — 5,258 mg Subst.: 12,980 mg CO₂, 3,345 mg H₂O. — 10,357 mg Subst.: 0,423 ccm N (20° 755 mm). — 10,578 mg Subst.: 0,431 ccm N (24°, 755 mm).

C₁₇H₂₁O₄N. Ber. C 67,26 H 6,93 N 4,62
Gef. „ 67,04 67,32 „ 6,71 7,12 „ 4,62 4,65

Die Krystalle des r -Cocains hat Herr Privatdoz. Dr. H. Steinmetz gemessen und er hat uns durch freundliche Mitteilung der folgenden Beschreibung zu Dank verpflichtet.

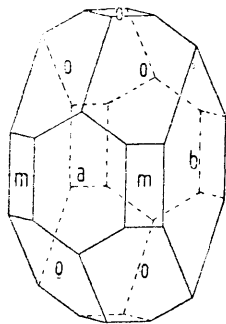


Fig. 3.

d, l -Cocain (Synthetisches Racemat).

Rhombisch bipyramidal; $a : b : c = 0,6192 : 1 : 0,6223$
(Fig. 3).

Das aus Äther krystallisierte Präparat zeigte Krystalle mit Durchmesser bis 1 cm und folgenden Formen: $a\{100\}$, $b\{010\}$, $c\{001\}$, $m\{110\}$, $o\{111\}$. Die Krystalle sind meist durch Vorherrschen von b dicktafelig nach dieser Fläche, seltener ist $a > b$; c ist stets klein und fehlt oft ganz, ebenso ist m nicht an allen Krystallen vorhanden. Die Flächenbeschaffenheit ist nicht gut, es bilden sich immer mit vielen Unebenheiten bedeckte Flächen, auch bei langsamem Krystallisieren. Die angegebenen Werte sind Mittel-

werte aus Einzelablesungen, die bis 1½° nach beiden Seiten vom Mittel abweichen.

	Berechnet	Beobachtet
$m : a = (110) : (100) =$	—	*31° 46'
$o : m = (111) : (110) =$	—	*40° 14'
$o : a = (111) : (100) =$	49° 40'	49° 48'
$o : b = (111) : (010) =$	66° 18'	66° 25'

Spaltbarkeit: sehr vollkommen nach b , etwas weniger nach c , deutlich nach a .

Die Ebene der optischen Achsen ist $\{010\}$. Der Winkel der optischen Achsen ist sehr nahe an 90°; daher ist das durch Spaltblättchen von $c\{001\}$ sichtbare Interferenzbild der spitzen Bisektrix von dem durch Spaltblättchen nach $a\{100\}$ sichtbaren der stumpfen Bisektrix kaum zu unterscheiden. Optisch positiv.

Das r -Cocain steht in seinen Eigenschaften dem gewöhn-

lichen Cocain näher als dem sog. Rechtscocain und dem ψ -Racemat. Das Chlorhydrat ist in Wasser und Alkohol leicht löslich und bildet beim Umkrystallisieren aus letzterem rhombenförmige Täfelchen, in welchen nach Mitteilung des Herrn F. Müllbauer (Institut d. Hrn. Prof. v. Groth) komplizierte Zwillingsverwachungen sehr stark doppelbrechender zweiachsiger Krystalle vorliegen. Schmelzpt. 187° (korr.).

10,376 mg Subst.: 4,495 mg AgCl.
C₁₇H₂₃O₄NCl. Ber. Cl 10,44 Gef. 10,71.

Während die beiden ψ -Basen schwer lösliche, gut krystallisierende Nitrate bilden, ist das r -Cocain-nitrat leicht löslich und fällt aus konz. Lösung ölig aus. Dieselben Unterschiede gegenüber der ψ -Reihe weisen auch das Jodid und das Sublimatdoppelsalz auf. Nur das übermangansaurer Salz der neuen Base fällt durch Schwerlöslichkeit auf und ist gut krystallisierend.

Das Jodmethylat ist in Holzgeist schwer löslich, es schmilzt wie l -Cocainjodmethylat bei 169° (korr.) [Schmelzpunkt des d, ψ -Cocainjodmethylats 172° (korr.), der r, ψ -Verbindung 213° (korr.)].

Spaltung des r -Cocains in seine Antipoden.

Das Bitartrat stellten wir dar aus synthetischem Alkaloid (3 g) durch Auflösen mit der molekularen Menge (1,5 g) d -Weinsäure in heißem Wasser (20 ccm). Bei langsamem Abkühlen während mehrerer Tage krystallisierte das Salz in rhombischen bisphenoidischen Prismen ($a : b : c = 1,5611 : 1 : 0,7054$) und zwar nur mit holodrisch ausgebildeten Formen. Das Bitartrat lieferte beim Umkrystallisieren aus Wasser wohlausgebildete Prismen, die bei 114–115° schmolzen und 2 Mole Krystallwasser enthielten.

0,4896 g Subst. verloren über P₂O₅ im Vakuum langsam 7,01 Proz. statt ber. 7,36.

7,276 mg wasserfreie Subst.: 14,650 mg CO₂, 3,946 mg H₂O.
C₂₁H₂₇O₁₀N. Ber. C 55,59 H 6,00
Gef. „ 54,92 „ 6,07.

Das für den optischen Vergleich aus natürlichem l -Cocain dargestellte Bitartrat zeigte die gleiche Krystallform und denselben Schmelzpunkt.

Bitartrat aus synthetischem Cocain (2H₂O enth.).

1,0010 g in 21,06 g wässriger Lösung, $d = 1,011$, $l = 2$, $\alpha_D^{20} = -3^\circ 52'$, $[\alpha]_D^{20} = -40,3^\circ$.

Bitartrat des natürlichen Cocains.

0,9998 g in 21,18 g wässriger Lösung, $d = 1,011$, $l = 2$, $\alpha_D^{20} = -3^\circ 55'$, $[\alpha]_D^{20} = -41,2^\circ$.

Die beiden Präparate zeigen also gleichsinniges und annähernd gleiches Drehungsvermögen.

Das aus synthetischem Racemat vom Schmelzpt. 80° gewonnene Bitartrat führten wir in die freie Base über. Sie krystallisierte sehr gut aus Äther und bildete flache Prismen, die für sich allein und im Gemisch mit natürlichem Cocain bei $97-98^\circ$ schmolzen.

5,349 mg Subst.: 13,265 mg CO_2 , 3,430 mg H_2O . — 5,452 mg Subst.: 13,490 mg CO_2 , 3,490 mg H_2O . — 5,495 mg Subst.: 0,225 ccm N (13° , 757 mm). — 3,449 mg Subst.: 0,147 ccm N (21° , 746 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$.	Ber. C 67,26	H 6,94	N 4,62
	Gef. „ 67,61, 67,48	„ 7,17, 7,16	„ 4,87, 4,87.

1,9990 g Base (aus Bitartrat) in 26,6696 g Chloroformlösung, $d = 1,463$, $l = 2$, $\alpha = -3^\circ 10'$.

Hieraus ergibt sich $[\alpha]_D^{20} = -16,15^\circ$, während O. Antrick¹⁾ für natürliches Cocain in Chloroformlösung ermittelt hat:

$$[\alpha]_D^{20} = -16,412^\circ + 0,00585 p \quad (p = 10 \text{ bis } 25).$$

Das aus der alkoholischen Lösung des Alkaloids mit ätherischer Chlorwasserstoffsäure gefällte Salz besaß den richtigen²⁾ Schmelzpt. 192° .

Da sich die noch unbekannt, für die pharmakologische Prüfung wichtige d-Base aus der Mutterlauge von l-Cocain-d-Bitartrat nicht genügend rein gewinnen ließ, isolierten wir den Antipoden dieses Salzes mit Hilfe von l-Weinsäure, die wir aus Traubensäure mit Cinchonin darstellten. 5,6 g d,l-Base mit 2,8 g l-Weinsäure in 18 g Wasser unter Erwärmen gelöst, lieferten beim Erkalten 5,1 g, nach Umkrystallisieren 4,0 g d-Cocain-l-Bitartrat vom Schmelzpt. 112° .

4,410 mg Subst.: verloren im Vakuum 0,229 mg H_2O . — 7,419 mg Subst. (wasserhaltig): 13,925 mg CO_2 , 4,300 mg H_2O .

¹⁾ B. 20, 310 (1887) und zwar S. 321.

²⁾ Der im Deutschen Arzneibuch (5. Aufl., S. 120) angegebene Schmelzpunkt ist unrichtig. Daß im Rothschen Apparate etwa 185° gefunden wird, beruht auf Zersetzung der Substanz bei dem zu langsamen Erhitzen.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_{10}\text{N} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.	Ber. H_2O 7,36	C 51,50	H 6,38
	Gef. „ 7,46	„ 51,21	„ 6,49

0,9896 g in Wasser zu 19,674 g gelöst, $d = 1,014$, $l = 2$, $\alpha = 4^\circ 10'$, $[\alpha]_D^{20} = +40,85$.

Die aus diesem Salze isolierte Base krystallisierte aus Äther in schönen monoklinen Prismen vom Schmelzpt. 98° .

3,329 mg Subst.: 8,260 mg CO_2 , 2,085 mg H_2O . — 5,450 mg Subst.: 13,395 mg CO_2 , 3,412 mg H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$.	Ber. C 67,26	H 6,94
	Gef. „ 67,47, 67,06	„ 6,99, 7,01

3,0026 g d-Cocain in Chloroform zu 30,092 g gelöst, $d = 1,457$, $l = 2$, $\alpha = +4^\circ 36'$, $[\alpha]_D^{20} = +15,82^\circ$.

Krystallograph. Unters. d. Herrn Privatdoz. Dr. H. Steinmetz.

d- und l-Cocain, synthetisch und natürlich.

Monoklin sphenoidisch, $a : b : c = 0,8551 : 1 : 1,0248$; $\beta = 106^\circ 56'$.

In Groths Chem. Krystallographie [V, S. 887 (1919)] ist das nach den Messungen von Tschermak von Steinmetz berechnete Achsenverhältnis angegeben. Da sich an den neuerdings dargestellten Krystallisationen von synthetischem l- wie d-Cocain eine vorzügliche Übereinstimmung der Werte ergab, war eine Neuberechnung der Elemente geboten, zumal der Wert von β gegen die älteren Messungen erheblich abwich.

Wie die folgende Übersicht zeigt, ergibt sich vollkommene Identität von synthetischem und natürlichem Cocain.

Natürliches l-Cocain: $a \{100\}$, $e \{001\}$, $q \{10\bar{1}\}$, $q' \{011\}$, $\alpha \{0\bar{1}1\}$, $\omega \{11\bar{1}\}$.

Tschermak hat an Stelle von $\{11\bar{1}\}$ die Form $\{1\bar{1}\bar{1}\}$ angegeben. Hierin scheint aber ein Irrtum vorzuliegen; weder an den vorgelegten, noch an den daraus umkrystallisierten Präparaten wurde diese Form beobachtet, dagegen das charakteristische Sphenoid am d-Cocain.

Synthetisches l-Cocain: ebenso (Fig. 4).

Synthetisches d-Cocain: ebenso (Fig. 5) a , c , q , q' , α , $\omega' \{1\bar{1}\bar{1}\}$.

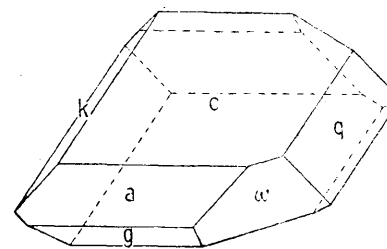


Fig. 4.

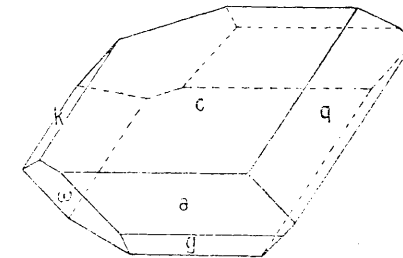


Fig. 5.

Der Habitus der aus Alkohol erhaltenen Krystalle ist meist tafelig nach c , in der Regel etwas parallel der b -Achse verlängert. Aus Petrol-

äther erhält man sehr lange linealförmige Prismen von c vorherrschend mit a und q , an den Enden nur q und x .

Berechnet	Beobachtet (Steinmetz)		Beobachtet (Tschermak)	
	$l-\Sigma$	$d-\Sigma$	$l-nat.$	$d-nat.$
$a : c = (100) : (001) =$ —		*73° 04'	—	73° 50'
$q : c = (\bar{1}01) : (001) =$ —		*60° 25'	—	60° 30'
$q : c = (011) : (001) =$ —		*44° 26'	—	44° 44'
$q : q = (011) : (\bar{1}01) =$ 69° 21'	69° 25'	69° 30'	69° 25'	—
$q : a = (011) : (100) =$ 78° 0'	78° 68'	77° 58'	—	—
$\omega : a = (\bar{1}11) : (\bar{1}00) =$ 56° 29'	56° 30'	56° 34'	—	—
$\omega : c = (\bar{1}11) : (001) =$ 66° 40'	66° 35'	66° 28'	66° 39'	66° 50'
$\omega : q = (\bar{1}11) : (\bar{1}01) =$ 36° 38'	36° 34'	36° 32'	36° 44'	36° 37'
$\omega : q = (\bar{1}11) : (011) =$ 45° 31'	45° 43'	45° 40'	—	45° 48'

An Stelle von ω ist beim d-Cocain sinngemäß ω' zu setzen.

Alle Präparate zeigen vollkommene Spaltbarkeit nach $\{001\}$.

Die Ebene der optischen Achsen ist \perp zur Symmetrieebene. Die stumpfe Bisektrix liegt im stumpfen Winkel β , ca. 40° mit der a -Achse einschließend.

Die Ätzfiguren (Fig. 6) auf $\{001\}$, $\{100\}$ und $\{\bar{1}01\}$ sind auf den Kristallen der optisch entgegengesetzten Körper spiegelbildlich gleich; am deutlichsten sind die mit Alkohol auf den Spaltflächen $\{001\}$ zu erhaltenden

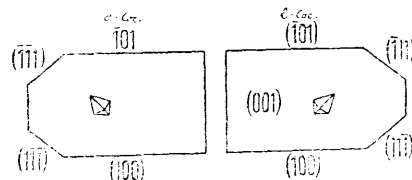


Fig. 6.

r-Ekgonin, $C_9H_{15}O_3N$.

In der Untersuchung von R. Willstätter und A. Bode war das aus Tropinonatrium mit Kohlendioxyd gebildete rohe Natriumsalz der Tropinoncarbonsäure das Ausgangsmaterial für die partielle Synthese von r, ψ -Cocain. Neben dem ψ -Ekgonin wurde ein Isomeres beobachtet, aus dem Willstätter und Bode durch Erhitzen mit Salzsäure ψ -Tropin isolieren konnten. Deshalb wurde dem Nebenprodukt die Konstitution einer ψ -Tropin-O-carbonsäure zugeschrieben.¹⁾ Diese Angaben enthielten Fehler, die berichtigt werden müssen. Es wäre wohl voreilig zu be-

¹⁾ A. 326, 42 (1902) und zwar S. 44 und 54.

haupten, daß die ψ -Tropin-O-carbonsäure nicht existiere, allein den Angaben über die isolierte Verbindung, und besonders der Beschreibung der Krystalle, auch des Chlorhydrats, liegt nicht eine Verbindung von der Konstitution der O-carbonsäure zugrunde, sondern sie gilt für das isolierte Racemat des gewöhnlichen Ekgonins, das also Willstätter und Bode schon in Händen hatten. Wenn eine leicht zersetzliche, ψ -Tropin liefernde O-Carbonsäure gebildet wurde, so war doch auch d,l-Ekgonin ein Bestandteil der Reduktionsprodukte und dieses ist bei der Abscheidung als schwer lösliches Chlorhydrat und bei der Entfernung des Chlorwasserstoffs mit Silberoxyd als Trihydrat isoliert worden. Es entstehen also d,l- ψ -Ekgonin und d,l-Ekgonin nach der angegebenen Methode aus Tropinon.

Die Hydrolyse unseres d,l-Cocains oder des entsprechenden Ekgoninmethylesters führten wir durch Stehenlassen mit Barytwasser bei Zimmertemperatur während einer Woche aus. Nach genauer Ausfällung des Bariums mit Schwefelsäure dampften wir die Lösung mehrmals mit Alkohol ab und krystallisierten den Rückstand wiederholt aus 90prozent. Alkohol um. Das Ekgonin ist in kaltem Alkohol viel schwerer löslich als in warmem; es krystallisierte mit 3 Molen Wasser in glänzenden sechseckigen Tafeln, die nach der Untersuchung des Herrn Dr. H. Steinmetz monoklin prismatisch sind und identisch mit den von ihm vor zwanzig Jahren gemessener des *Trihydrats*.¹⁾

Die wasserhaltige Substanz schmilzt unscharf zwischen 93 und 118°, wird wieder fest und schmilzt nochmals und unter Zersetzung bei etwa 212° (rasch erhitzt), bei langsamem Erhitzen schon bei etwa 203°.

0,0748 g Subst. verloren über P_2O_5 0,0172 g.

$C_9H_{15}O_3N \cdot 3H_2O$. Ber. $3H_2O$ 22,60 Gef. 22,99.

Von den Salzen ist besonders charakteristisch das *Halbchlorhydrat* $(C_9H_{15}O_3N)_2HCl$, das in Äthyl- und Methylalkohol sehr schwer löslich ist und wasserfrei in Täfelchen vom Schmelzpunkt 247° (unter Zers.) krystallisiert.

7,898 mg Subst.: 15,290 mg CO_2 , 5,470 mg H_2O . — 19,687 mg Subst.: 7,040 mg $AgCl$. — 8,692 mg Subst.: 3,105 mg $AgCl$.

$C_{18}H_{31}O_6N_2Cl$. Ber. C 53,02 H 7,87 Cl 8,71
Gef. „ 52,80 „ 7,75 „ 8,85, 8,84.

¹⁾ A. a. O., S. 55.

Das goldchlorwasserstoffsäure Salz bildete beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser kreuzweise gruppierte Nadeln vom Schmelzpt. 205°. ¹⁾

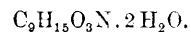
Drittes racemisches Ekgonin (cistransisomere Tropanol-carbonsäure).

Bei der Reduktion des Tropinoncarbonsäureesters waren der krystallisierende ψ -Ekgoninester und der ölige Ekgoninester, dessen Chlorhydrat gut krystallisiert, von Nebenprodukten begleitet, die in ihrer Menge und Zusammensetzung wechselten. Es gelang, durch Hydrolyse mit Wasser daraus ein weiteres racemisches Ekgonin zu isolieren, ein geometrisch-Isomeres der beiden bekannten Racemate, das sich von ihnen in der Lage des Carboxyls unterscheidet.

Das neue Ekgonin krystallisiert aus Wasser auf Zusatz von Alkohol oder aus heißem Wasser, worin es sehr leicht löslich ist, in schönen zentimetergroßen Prismen, die 2 Mole Krystallwasser enthalten und bei 110° unter Wasserverlust schmelzen; die Substanz erstarrt bei weiterem Erhitzen wieder und schmilzt abermals bei 225° (229° korr.) unter Aufschäumen. Die Verbindung zeigt die den Ekgoninen zukommende Beständigkeit gegen Permanganat in schwefelsaurer Lösung.

Für die Bestimmungen 1., 3., 6., 7. dienten Proben aus einer, für 2., 4., 5. und 8. aus einer anderen Darstellung.

1. 6,326 mg Subst. verloren bei 110° über P₂O₅ 1,082 mg. — 2. 3,722 mg Subst. verloren 0,597 mg. — 3. 5,310 mg Subst.: 9,480 mg CO₂, 4,190 mg H₂O. — 4. 2,186 mg Subst.: 3,920 mg CO₂, 1,710 mg H₂O. — 5. 3,022 mg Subst.: 5,400 mg CO₂, 2,420 mg H₂O. — 6. 10,755 mg Subst.: 0,6027 cem N (14°, 746 mm). — 7. 6,135 mg Subst.: 0,288 cem N (19°, 746 mm). — 8. 3,693 mg Subst.: 0,223 cem N (21°, 755 mm).



Ber.	2H ₂ O 16,29	C 48,82	H 8,65	N 6,68
Gef.	„ 17,10, 16,04	C 48,71, 48,90, 48,73	H 8,83, 8,78, 8,96	N 6,69, 6,63, 6,96.

Die Krystalle, die von den Formen der bekannten Ekgonine ganz verschieden sind, hat Herr F. Müllbauer im Groth'schen Institut gemessen: wir verdanken ihm folgende Angaben.

¹⁾ Bei einem Präparate beobachteten wir den Schmelzpt. 175°, der mit der Angabe für das Chloraurat von Willstätter und Bode (174—176°) übereinstimmt.

Drittes r-Ekgonin (mit 2H₂O kryst.).

Triklin pedial. Achsenverhältnis $a:b:c = 1,2494:1:\dots$ Achsenwinkel: $\alpha = 58^\circ 50'$; $\beta = 122^\circ 7'$; $\gamma = 113^\circ 2'$.

Kombination der vorliegenden nach der c -Achse prismatischen Krystalle $\{001\}\{100\}\{\bar{1}10\}\{010\}\{100\}\{0\bar{1}0\}\{110\}$. Unter den Krystallen befinden sich einzelne mit spiegelbildlich entgegengesetzter Ausbildung (Fig. 7 und 8).

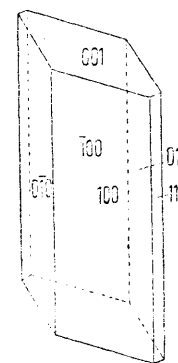


Fig. 7.

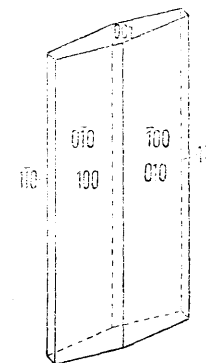


Fig. 8.

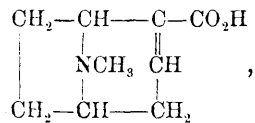
(100):(001) =	—	* 80° 47'
(100):(010) =	—	* 65° 17' 33''
(010):(001) =	—	* 113° 24'
(0 $\bar{1}$ 0):($\bar{1}$ 10) =	—	* 44° 40' 45''
($\bar{1}$ 10):($\bar{1}$ 00) =	—	69° 55'
($\bar{1}$ 00):(001) =	99° 13'	99° 14'
(0 $\bar{1}$ 0):(001) =	66° 46'	66° 26'

Vollkommene Spaltbarkeit nach (100) bzw. ($\bar{1}$ 00); auf (010) und (0 $\bar{1}$ 0) Austritt je einer optischen Achse; die stumpfe Bisektrix tritt bei den sehr stark doppelbrechenden Krystallen zum Teil auf (010) und (0 $\bar{1}$ 0) aus. Auslöschungsschiefe auf (010) und (0 $\bar{1}$ 0) etwa 1°.

Das Chlorhydrat (C₉H₁₅O₃N.HCl.H₂O) ist in Alkohol sehr schwer löslich; kompakte Kryställchen vom Schmelzpt. 230—233°.

Das neue Ekgonin erleidet beim Kochen mit konz. Alkalien nicht Isomerisation, sondern Wasserabspaltung; dabei entsteht ebenso wie beim Behandeln mit Eisessig-Chlorwasserstoff ein neues Anhydroekgonin, nämlich das racemische. Das nämliche *r*-Anhydroekgonin erhalten wir auch aus d,l-Ekgonin bei der Einwirkung von Eisessig-Chlorwasserstoff in der Hitze und, allerdings schwieriger, ebenso aus d,l- ψ -Ekgonin. Es bildet ein gut krystallisiertes Perbromid und Perjodid und es entfärbt Permangansäure in schwefelsaurer Lösung sofort; bei der kata-

lytischen Hydrierung nimmt es die molekulare Menge Wasserstoff auf. Dieses r-Anhydroekgonin, dessen Doppelbindung sich nach R. Willstätter und M. Bommer¹⁾ sowie nach J. Gadammer und C. John²⁾ in Δ^1 befindet:



ist in Wasser leicht, in kaltem Alkohol schwer löslich; es kristallisiert mit 1 Mol. H₂O und schmilzt, zuvor sinternnd, bei 226—230° unter Zersetzung. Das Methylesterjodmethylat schmilzt bei 180°.

19,540 mg Subst. verloren bei 120° 1,980 mg.
 $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Ber. H₂O 9,72 Gef. 10,13.

2,805 mg wasserfreie Subst.: 6,650 mg CO₂, 1,960 mg H₂O. — 10,146 mg Subst.: 0,726 ccm N (24°, 763 mm).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 64,59 H 7,85 N 8,38
 Gef. „ 64,66 „ 7,82 „ 8,25!

¹⁾ A. 422, 15 (1918/21) und zwar S. 22.
²⁾ Ar. 259, 227 (1921/22).

Übersicht über die beiden racemischen und die zugehörigen optisch aktiven Cocaine:
 (Die Schmelzpunkte sind korrigiert.)

	Natürl. Cocain (l-Cocain)	Synthet. d,l-Cocain	Synthet. d,l-ψ-Cocain	Natürl. Rechtscocain (d,ψ-Cocain)
Cocain-base	Schmelzp. 98° Monokline sphenoïdische Prismen und Tafeln	Schmelzp. 79—80° Rhombische bipyramidale Prismen	Schmelzp. 81,5° Monokline sphenoïdische Tafeln	Schmelzp. 43—45° bzw. 40—47° strahlig-prismatisch
Cocain-chlorhydrat	Schmelzp. 192° rhombische bisphenoidische Tafeln	Schmelzp. 187° rhombenförmige Zwillingssverwachsungen	Schmelzp. 205—206° rhombenförmige Täfelchen	Schmelzp. 205° Nadeln und langgezogene Blätter
Anderere Salze	Nitrat und Jodid leicht lösl. HgCl ₂ -Doppelsalz schwer lösl.	Nitrat, Jodid und HgCl ₂ -Doppelsalz aus konz. Lös. ölig ausfallend	Nitrat und Jodid schwer lösl. HgCl ₂ -Doppelsalz schwer lösl.	Nitrat und Jodid schwer lösl. HgCl ₂ -Doppelsalz schwer lösl.
Jodmethylat	Schmelzp. 169° Öl vom Siedep. 177° (15 mm), HCl-Salz: mit 1 H ₂ O kryst., bei 212° u. Zers. schm.	Schmelzp. 169° Ölig. HCl-Salz: Schmelzp. 195°	Schmelzp. 213° Prismen vom Schmelzp. 128°	Schmelzp. 172° Prismen vom Schmelzp. 116°. HCl-Salz: Schmelzp. 206°
Ekgonin-methyl-ester	Schmelzp. 164°, leicht löslich in Holzg. Durch Alkalien	Stäbchen vom Schmelzpunkt 162°, leicht löslich in Holzg. leicht gespalten.	Derbe Nadeln vom Schmelzp. 185°, schwer lösl. in Holzg. Durch Alkalien	Blättchen vom Schmelzpunkt 213°, schwer lösl. in Holzg. schwer gespalten.
Jodmethylat desselben	Schmelzp. 198° unt. Zers. Monokline sphenoïd. Prismen, 11 ₂ O enth.	Wasserhalt. bei 93—118°, wasserfrei bei 212° unt. Zers. schm. Monokline sechsseitige Tafeln mit 3 H ₂ O	Schmelzp. 251° unt. Zers. Monokline vierseit. Prismen, wasserfrei	257, 264° unt. Zers. Monokline sphenoïd. Prismen und Tafeln, wasserfrei
Ekgonin				