

## Mittheilungen.

### 436. C. Liebermann: Ueber ein Nebenalkaloïd des Cocaïns, das Isatropylocaïn.

(I. Mittheilung.)

[Theilweise vorgetragen in der Sitzung vom 9. Juli vom Verfasser.]

(Eingegangen am 13. Juli.)

Vor einigen Monaten erhielt ich von Hrn. Dr. Fritz Giesel ca. 1 kg eines amorphen Nebenalkaloïds, welches bei der Darstellung des Cocaïns aus Blättern als Nebenproduct erhalten worden war, und den Theil der amorphen Nebenalkaloïde darstellte, welcher gegen Permanganat beständig ist. Das mir übergebene Material stellte eine gelbe, zähe, klebrige Masse dar, welche sich indess leicht auf Alkaloïd verarbeiten liess. Zu dem Zweck wurde das Rohmaterial in verdünnter Salzsäure gelöst, die Lösung durch ein Nassfilter filtrirt und mit Aether sorgfältig ausgeschüttelt. Letzterer nahm hauptsächlich nicht unbeträchtliche Mengen Bittermandelöls auf, welches behufs sicherer Identificirung durch die Natriumbisulfitverbindung gereinigt, und aus dieser in Freiheit gesetzt, gleichmässig bei 180° (Thermometer ganz im Dampf), dem Siedepunkt des Bittermandelöls, destillirte. Aus der salzsauren Lösung des Alkaloïds wurde der Aether — da ein Vorversuch gezeigt hatte, dass dessen Verjagung in der Wärme wegen theilweiser Zersetzung des Alkaloïds nicht thunlich ist — durch Hindurchleiten eines starken Luftstroms in der Kälte völlig entfernt. Aus der rückständigen wässrigen Lösung lässt sich das Alkaloïd durch Fällen mit Sodalösung oder Ammoniak niederschlagen; es bildet dabei eine weisse kreidige, amorphe Substanz, die sich auf verglühtem Porcellan leicht zu einem schneeweißen lockeren Pulver trocknen lässt. Da eine vollständige Einheitlichkeit dieser Base nicht gerade anzunehmen ist, die Versuche, die Base selbst umzukrystallisiren oder krystallisirte Salze derselben zu erhalten, aber scheiterten, so wurde zur Erlangung einheitlicheren Untersuchungsmaterials die Base, unter Beseitigung der Anfangs- und Endfällungen, fractionirt ausgefällt. Uebrigens erwiesen sich die Nebenfractionen im Wesentlichen mit der benutzten Mittelfraction identisch. Das Ausgangsmaterial lieferte so ca. 70 pCt. an trockener kreidiger Base. Um das Ausgangsmaterial noch vollständiger zu charakterisiren, führe ich hier noch dessen weitere Aufarbeitung an. Die nach Abfiltriren der Base

erhaltenen alkalischen Filtrate wurden mit Salzsäure abneutralisirt und auf dem Wasserbade zur Trockene gebracht. Beim Auskochen dieser Salzmasse mit absolutem Alkohol nahm derselbe etwas eines organischen salzsauren Salzes auf. Dasselbe erwies sich als noch unreines salzsaures Ecgonin und wurde auf die weiter unten beschriebene Weise in die freie Base übergeführt und gereinigt. Letztere wurde dann durch ihre Krystallform und die Analyse ihres salzsauren und Platinchlorid-doppelsalzes in derselben Weise identificirt, wie dies weiter unten für das Ecgonin anderer Herkunft angegeben wird. Die Menge des in dem Rohmaterial enthaltenen Ecgonins betrug etwa 1—2 pCt. des Ausgangsproducts.

Für die Analyse wurde die Mittelfraction des mit Soda gefällten, amorphen Alkaloïds von Neuem in Salzsäure gelöst und wieder fractionirt mit Soda gefällt. Eine quantitative Aschenprüfung zeigte, dass sich die Mineralsalze aus der gefällten Base durch Wasser leicht vollkommen auswaschen lassen.

Die Base zeigt bis auf den Umstand, dass sie und ihre Salze amorph sind, grosse Aehnlichkeit mit dem Cocaïn. In Alkohol, Aether, Benzol und Chloroform ist sie schon in der Kälte leichtlöslich bezw. zerfliesslich, und hinterbleibt beim Verdunsten des Lösungsmittels harzig.

In Petroläther ist sie indessen sehr schwerlöslich, und unterscheidet sich darin wesentlich vom Cocaïn, welches sich in Petroläther recht beträchtlich löst und daraus in schönen Nadeln krystallisirt, während die geringen Mengen des gelösten amorphen Alkaloïdes beim Verdunsten des Petroläthers wieder amorph zurückblieben. Schon durch dieses Mittel liess sich zeigen, dass meine gereinigte Base höchstens Spuren Cocaïn enthalten konnte. Für die Analyse wurde aus diesem Grunde die getrocknete Base (s. u.) späterhin auch noch mit Petroläther ausgezogen.

Auch in Ammoniak ist Cocaïn in grösserer Menge als die amorphe Base löslich.

Die Base zeigt keinen deutlichen Schmelzpunkt, im Haarröhrchen beginnt sie bei ca. 65° zu sintern. Beim Erkalten erstarrt sie glasig. Bei 90—100° ändert die trockene Base ihr Gewicht wenig; höher hinauf, namentlich von 120° ab, nimmt sie unter Bräunung und Zersetzung fortdauernd an Gewicht ab.

Ihre einfachen Salze mit anorganischen und organischen Säuren — Chlor-, Bromwasserstoffsäure, Schwefel-, Oxal-, Bernsteinsäure, Rechts- und Linkswein-, Citronen-, Benzoë-, Salicyl-, Zimmtsäure — sind in Wasser löslich und amorph. Pikrinsäure giebt eine gelbe Fällung. Mit Chromsäure entsteht ein orange, mit übermangansaurem Kali schon in ziemlich verdünnten Lösungen des Sulfats ein violetter Niederschlag des Hypermanganats, der schon in der Kälte allmählich in Roth und Braun übergeht. Bittermandelölgeruch tritt hierbei nicht auf. Mit Queck-

silberchlorid und Zinnchlorid entsteht eine weisse, mit Goldchlorid eine gelbe, mit Platinchlorid eine sehr helle Fällung amorpher schwerer Flocken, welche gut auswaschbar sind und sich zur Analyse eignen.

Von den übrigen Reactionen führe ich noch an, dass in der schwefelsauren Lösung der Base Phosphormolybdänsäure und Gerbsäure Niederschläge geben und, auch farblose, Jodwasserstoffsäure einen verharzenden Niederschlag hervorrufft. Die alkoholische Lösung der Base reagirt gegen Phenolphthaleïn nicht alkalisch.

Den polarisirten Lichtstrahl lenkt die alkoholische Lösung der Base nach links ab, für  $p = 4$  und  $t = 23^\circ$  betrug die Drehung etwa  $\alpha_D = -29.3^\circ$ , wenn wasserfreier Traubenzucker  $\alpha_D = +53^\circ$  polarisirt.

Herr Professor Dr. O. Liebreich hatte die Güte, das Alkaloïd bezüglich seiner physiologischen Wirkung zu untersuchen. Wie mir derselbe mittheilt, ist das vorliegende Alkaloïd auch dadurch von Interesse, dass es stark giftig wirkt, und vielleicht die bei Verabreichung nicht ganz reinen Cocaïns wiederholt beobachteten giftigen Nebenerscheinungen veranlasst. In der Wirkung gleicht es weder dem Cocaïn noch dem Atropin; es ist vielmehr ein starkes Herzgift; eine Abnahme der Sensibilität war weder bei der localen Anwendung noch als allgemeine Wirkung zu constatiren.

Die ersten Analysen wurden mit nicht fractionirt gefällter, mit Petroläther nicht ausgezogener und bei  $110-120^\circ$  getrockneter Substanz angestellt, und ergaben:

	Gefunden			Berechnet $C_{17}H_{21}NO_4$
C	66.90	67.16	67.31	67.33 pCt.
H	7.16	—	7.27	6.93 »
N	5.01	5.22	5.07	4.62 »

wonach die Base die Zusammensetzung  $C_{17}H_{21}NO_4$  des Cocaïns zu besitzen schien.

Als ich bereits längere Zeit mit der vorliegenden Untersuchung beschäftigt war und auch die Spaltung der Base bereits grossentheils untersucht hatte, kamen mir erst zwei Abhandlungen zu Gesicht, welche Hesse bereits im Laufe des vergangenen Jahres in der pharmaceutischen Zeitung<sup>1)</sup> über amorphe Nebenbasen des Cocaïns veröffentlicht hat. Darin beschreibt Hesse, allerdings äusserst kurz, zwei amorphe Nebenbasen, welche er Cocamin und Cocaïdin nennt, und die vielfache namentlich äussere Aehnlichkeit mit der oben beschriebenen Base haben. Auch sie sind nach Hesse mit dem Cocaïn gleich zusammengesetzt und isomer. Da Hesse sich die weitere Untersuchung des Cocamins vorbehalten hat, so würde ich die vorliegende Arbeit nicht weiter fortgeführt haben, wenn nicht bei genauerem Vergleiche von Hesse's Angaben mit meinen

<sup>1)</sup> Pharmaceut. Zeitung 1887, S. 407 und 668.

Befunden sich ergeben hätte, dass entweder Hesse's Basen von der meinigen verschieden, oder dass seine Resultate unrichtig sind. So soll nach Hesse's Angaben Cocaïdin in Petroläther leichtlöslich sein, aus der Luft Wasser anziehen und bei der Spaltung mit Barytlösung Benzoësäure liefern, was für meine Base nicht zutrifft; und das Cocamin bei der gleichen Spaltung eine Base ergeben, welche »kein Egonin zu sein scheint«, und eine Säure, »welche zwar aus Aether in Nadeln krystallisirt wie Benzoësäure, aber nicht damit identisch zu sein scheint, insofern ihr Ammoniaksalz mit Bleizucker eine weisse flockige Fällung und mit Silbersalpeter eine weisse milchige Trübung giebt«. Aus dieser Unbestimmtheit der Angabe muss jedenfalls geschlossen werden, dass die fragliche Säure der Benzoësäure sehr ähnlich sieht, was für die von mir bei der unten mitgetheilten Spaltung erhaltenen Säuren durchaus nicht der Fall ist. Endlich werde ich nachweisen, dass mein Alkaloïd gar nicht die Formel des Cocaïns, sondern die Zusammensetzung  $C_{19}H_{23}NO_4$  besitzt.

Zur Ermittlung der Constitution des Nebenalkaloïds habe ich dasselbe zuerst mit concentrirter Salzsäure im Rohr erhitzt. Es zeigte sich aber bald, dass die Base dieselbe Zersetzung vollständig schon bei etwa einstündigem Kochen am aufsteigenden Kühler mit verdünnter Salzsäure oder mit verdünnter (10procentiger) Schwefelsäure erleidet. Ja die Base ist schon gegen kalte Mineralsäure so empfindlich, dass man die in überschüssiger starker Salzsäure gelöste Base nur bei gewöhnlicher Temperatur stehen zu lassen braucht, um schon nach einem Tage an der Ausscheidung krystallinischer Säuren die beginnende Zersetzung wahrzunehmen, die nach etwa 14 Tagen vollkommen ist.

Beim Oeffnen des Rohrs, in welchem die Base mit Salzsäure erhitzt worden war, zeigte sich Druck, und das Entweichen eines mit grünesäumter Flamme brennbaren Gases liess auf gebildetes Chlormethyl schliessen. Deshalb wurde eine neue Portion Base am absteigenden Kühler mit Jodwasserstoffsäure (1.7 spec. Gew.) erhitzt. Sehr bald begann reichlich Jodmethyl überzugehen, das nach dem Trocknen constant bei  $44^{\circ}$  siedete.

Um die Menge des abgespaltenen Methyls quantitativ zu fixiren, wurde analysenreine (s. u.) Base nach der Methode von Zeisel<sup>1)</sup> analysirt, welche in vielen Fällen ausgezeichnete Dienste leistet. In zwei Bestimmungen fand Hr. Brown in meinem Laboratorium:

	Gefunden		Berechnet $CH_3 : C_{19}H_{23}NO_4$
$CH_3$	4.46	4.40	4.56 pCt.

Durch längeres Kochen der Base mit verdünnter Schwefelsäure am Rückflusskühler lässt sich das Methyl auch als Methylalkohol ab-

<sup>1)</sup> Wiener Monatshefte 6, 989.

spalten. Letzterer erwies sich durch die Jodoformprobe als vollständig frei von Aethylalkohol. Die Spaltung der Base mit Säuren zeigt übrigens einen eigenthümlichen Verlauf. Kocht man wie oben mit Salzsäure (spec. Gew. 1.1) am Rückflusskühler, so bleibt etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde lang die Lösung völlig klar. Plötzlich beginnt die Ausscheidung unlöslicher Säuren, so dass sich oft in wenigen Minuten der ganze Kolbeninhalt verdickt; die Reaction ist dann nach kurzer Zeit beendet. Gewöhnlich wurde das Kochen aber noch eine weitere halbe Stunde fortgesetzt.

Die ersten Antheile der Säuren scheiden sich meist etwas harzig aus, weiterhin fallen sie hübsch krystallinisch.

$\gamma$ -Isatropasäure. Die abfiltrirte Säure, welche auch in kochendem Wasser nur sehr wenig löslich ist, erwies sich gegen Barytwasser als nicht einheitlich. Ein Theil derselben bildet ein unlösliches Baryumsalz, der andere geht in Lösung. Nachdem aus dem Filtrat der überschüssige Baryt durch Kohlensäure fortgeschafft ist, muss dasselbe noch 1—2 mal zur Trockene gebracht und wieder im Wasser gelöst werden, um es vollständig von der Säure des unlöslichen Baryumsalzes zu trennen. Die Säure des löslichen Baryumsalzes geht in etwa der doppelten Menge wie die des unlöslichen Baryumsalzes aus der Spaltung hervor. Für sich mehrmals aus 50 procentigem Alkohol umkrystallisirt, erscheint die Säure des löslichen Baryumsalzes in kleinen, farblosen Nadeln, die bei  $274^{\circ}$  schmelzen. Sie ist stickstofffrei. In Aether, Benzol, Schwefelkohlenstoff ist sie sehr schwerlöslich, löslich dagegen in heissem Eisessig. Das Baryt-, Kalk-, Kupfer- und Silbersalz sind löslich, durch essigsäures Blei wird die ammoniakalische Lösung gefällt. Das Baryumsalz wird aus der wässrigen Lösung durch Alkohol krystallinisch gefällt.

Bei  $120^{\circ}$  getrocknet ergab die Säure:

	Gefunden		Berechnet $C_9H_8O_2$
C	72.62	72.61	72.97 pCt.
H	5.67	5.74	5.40 »

Das Baryumsalz der Säure hält hartnäckig etwas Wasser zurück. Erst nach längerem Trocknen auf  $160^{\circ}$  erwies es sich als wasserfrei.

	Gefunden				Ber. für $(C_9H_7O_2)_2Ba$
C	49.82	—	—	—	50.11 pCt.
H	3.38	—	—	—	3.25 »
Ba	31.15	31.49	31.67	31.78	31.78 »

Gelegentlich war beim Umkrystallisiren der rohen Säuren aus Alkohol ein in Ammoniak unlösliches Nebenproduct erhalten worden, welches aus Alkohol, in dem es schwer löslich ist, in hübschen Nadeln krystallisirte, die bei  $146^{\circ}$  schmolzen. Bei der Analyse ergab es die Zahlen des Aethyläthers der obigen Säure.

	Gefunden	Ber. für $C_9H_7O_2 \cdot C_2H_5$
C	74.78	75.00 pCt.
H	7.17	6.81 »

Als Aethyläther der barytlöslichen Säure erwies sich diese Substanz in der That durch ihre Spaltung im Rohr mit rauchender Salzsäure bei  $160^0$ , wobei die Säure regenerirt wurde. Die Entstehung dieses Aethers erklärt sich daraus, dass den Rohsäuren beim Umkrystallisiren aus Alkohol noch etwas Salzsäure anhing, welche die Aetherificirung bewirkte. Da dies auf eine sehr leichte Aetherificirbarkeit der Säure hindeutete, wurde die barytlösliche Säure in alkoholischer Lösung mit Salzsäure gesättigt stehen gelassen. Der Aether war nach kurzer Zeit gebildet und erwies sich mit obigem Product als vollständig identisch. Wendet man eine methylalkoholische Lösung der Säure an, so scheidet sich schon während des Einleitens des Salzsäuregases der Methyläther in schönen Blättchen aus, die bei  $174^0$  schmelzen. Beim Umkrystallisiren aus Methylalkohol nehmen sie Nadelform an, behalten aber ihren Schmelzpunkt bei.

	Gefunden	Ber. für $C_9H_7O_2 \cdot C_2H_5$
C	74.14	74.07 pCt.
H	6.44	6.17 »

Dieser Methyläther lässt sich fast unzersetzt gegen  $330^0$  überdestilliren, zeigt aber keinen constanten Siedepunkt. Beim Versuch der Dampfdichtebestimmung nach Victor Meyer im Anthracendampf verhält er sich eigenthümlich. Er verdampft selbst bei dieser Temperatur nur so langsam, dass die Dampfbildung etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde anhält. Schliesslich ergab er:

	Gefunden	Ber. für $C_9H_7O_2 \cdot CH_3$
Dichte	5.7	5.6 pCt.

die Dichte der monomolecularen Verbindung; der ganze Vorgang aber zeigt deutlich, dass er ursprünglich polymer ist, und sich nur bei der angewandten hohen Temperatur entpolymerisirt.

$\delta$ -Isotropasäure. Genau dieselbe Zusammensetzung  $C_9H_8O_2$  besitzt auch die Säure des unlöslichen Baryumsalzes. Aus Alkohol krystallisirt sie weniger gut als die vorige, in kochendem Wasser ist sie viel löslicher, ihr Schmelzpunkt liegt bei  $206^0$ . Ihr Ammoniak-salz giebt mit Chlorcalcium und Quecksilberchlorid weisse, mit Kupferacetat einen weiss-blauen, mit Silberlösung einen weissen flockigen Niederschlag, der beim Kochen schön krystallinisch wird, ohne sich zu schwärzen. Das Ammoniak-salz dieser Säure verliert beim Eindampfen der wässerigen Lösung zum Theil sein Ammoniak. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat oder Chromsäure giebt weder diese noch die vorhergehende Säure Bittermandelölgeruch.

Bei der Analyse ergab die Säure:

	Gefunden	Ber. für $C_9H_8O_2$
C	72.81	72.97 pCt.
H	5.52	5.40 » ;

ihr bei 165° getrocknetes Baryumsalz:

	Gefunden	Ber. für $(C_9H_7O_2)_2Ba$
C	50.51	50.11 pCt.
H	3.50	3.24 »

Das Silbersalz:

	Gefunden	Ber. für $C_9H_7O_2 \cdot Ag$
Ag	42.12	42.35 pCt.

Auch von dieser Säure wurden der Methyl- und Aethyläther dargestellt. Der letztere bildet ein zähes Oel; der in Prismen oder Nadeln krystallisirende Methyläther schmilzt bei 76° und ist in Alkohol und Aether fast zerfliesslich, so dass sich die Aether auch sehr gut zur Trennung der beiden isomeren Säuren eignen.

Der in allen nichtwässrigen Lösungsmitteln sehr leicht lösliche und daher aus verdünntem Alkohol umkrystallisirte Methyläther ergab bei der Analyse:

	Gefunden	Ber. für $C_9H_7O_2 \cdot CH_3$
C	74.03	74.07 pCt.
H	6.28	6.17 »

Bei der Dampfdichte verhielt er sich wie der vorige, nur entpolymerisirt er sich schneller; falls er nicht überhaupt monomolecular ist. Bei der Dampfdichtebestimmung im Anthracendampf erforderte die Dampfentwicklung nur 3 Minuten. Es wurden die für die monomolecular Formel berechneten Zahlen gefunden.

	Gefunden	Ber. für $C_9H_7O_2 \cdot CH_3$
Dichte	6.0	5.6 pCt.

Der Aethyläther dieser Säure bildet ein zähflüssiges Oel. Der Siedepunkt desselben ist unregelmässig. Nach längerem Sieden am Rückfluss stellt sich der Siedepunkt bei 264—270° ein. Der überdestillirte Aether bildet nun ein farbloses dünnflüssiges Oel. Bei der Dampfdichtebestimmung im Anthracendampf versiedete er momentan und gab die Zahlen für die monomolecular Verbindung:

	Gefunden	Ber. für $C_9H_7O_2 \cdot C_2H_5$
Dichte	6.1	6.1 pCt.

Die beiden eben geschilderten Säuren  $C_9H_8O_2$  sind mit der Zimmtsäure und der Atropasäure gleich zusammengesetzt, aber von denselben, wie eine einfache Aufzählung der Eigenschaften zeigt, total

verschieden. Dagegen ähneln sie ungemein, namentlich auch im Aussehen und in den Löslichkeitsverhältnissen, der von Lossen<sup>1)</sup> und von Fittig<sup>2)</sup> beschriebenen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isatropasäure, wovon ich mich auch durch directen Vergleich sowohl mit den Isatropasäuren, die ich selbst aus Atropin hergestellt hatte, als mit Präparaten von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isatropasäure, die ich der Güte des Hrn. Prof. Fittig verdanke, überzeugte. Dennoch sind sie mit diesen Säuren ganz sicher nicht identisch, sondern nur isomer. Die  $\alpha$ -Isatropasäure, welche gleichfalls ein lösliches Baryumsalz liefert, schmilzt nämlich bei  $237.5^{\circ}$ <sup>3)</sup> (die meinige bei  $274^{\circ}$ ), ihr Aethyläther bei  $131^{\circ}$  (der meinige bei  $146^{\circ}$ ). Die  $\beta$ -Isatropasäure schmilzt zwar wie die Säure meines unlöslichen Baryumsalzes bei  $206^{\circ}$ , ihr Baryum- und Calciumsalz fallen aber nicht direct, sondern erst beim Kochen aus. Zum Nachweis der Verschiedenheit beider letzterer Säuren habe ich auch noch die Methyläther dieser beiden Isatropasäuren darzustellen versucht.

Die  $\alpha$ -Isatropasäure verhält sich beim Einleiten von Salzsäuregas in ihre methyl-alkoholische Lösung sehr eigenthümlich. Sie giebt, wie die  $\gamma$ -Säure, sofort eine krystallinische Ausscheidung, die aber nicht der Methylester, sondern in Ammoniak völlig löslich ist und eine freie Säure darstellt. Sie ist aber jetzt nicht mehr die  $\alpha$ -Säure, sondern zeigt den Schmelzpunkt und das Verhalten gegen Barytlösung der  $\beta$ -Isatropasäure, in die sie sich demnach umzulagern scheint. Aus Mangel an Material habe ich den Vorgang bisher nicht genauer untersuchen können. Uebrigens hat Fittig (loc. cit.) den umgekehrten Uebergang der  $\beta$ - in die  $\alpha$ -Säure beim Erhitzen auf  $220$ — $230^{\circ}$  bereits beobachtet.

Den  $\beta$ -Isatropasäuremethyläther erhielt ich als zähe farblose Masse, die auch mit einem Krystall des  $\gamma$ - und  $\delta$ -Isatropasäuremethyläthers nicht zum Erstarren zu bringen war. Nach achttägigem Stehen aber zeigten sich einige Kryställchen, mittelst deren die ganze Masse alsbald zum Festwerden gebracht werden konnte. Der Schmelzpunkt dieses Aethers lag bei  $91^{\circ}$ .

Die anscheinend leichte Entpolymerisirung namentlich der  $\delta$ -Isatropasäure resp. ihrer Aether legte den Wunsch nahe, einige Versuche zur Molecularbestimmung dieser Säuren und ihrer Aether nach einer andern als der Dampfdichtemethode anzustellen. Herr stud. Homans, welcher sich in meinem Laboratorium gerade mit der Raoult'schen Methode beschäftigte, hat daher auf meine Ver-

1) Liebig's Annalen 138, 235.

2) Liebig's Annalen 206, 34.

3) l. c. Ich fand den Schmelzpunkt bei  $240^{\circ}$ , wie auch Fittig, Annalen 195, 151 angiebt.

anlassung nach dieser einige Molecularbestimmungen unter Anwendung von Eisessig als Lösungsmittel ausgeführt<sup>1)</sup>.

Den hierbei erhaltenen Zahlen will ich zwar eine endgültige Bedeutung noch nicht beilegen, sowohl wegen der Neuheit des Raoult'schen Principis selbst, als wegen der kleinen Menge Substanz, welche die Schwerlöslichkeit der  $\gamma$ -Isatropasäureäther in der Bestimmung anzuwenden zwang; ich kann aber nicht unterlassen anzuführen, dass sämtliche erhaltene Zahlen für  $\delta$ -Isatropasäure, deren Methyl- und Aethyläther, sowie für  $\gamma$ -Isatropasäureäthyl- und Methyläther, ohne dass diese Aether vorher destillirt waren, scharf für die monomolecularen Formeln stimmten. Dabei waren diese Aether nicht etwa durch das Lösen in Eisessig verändert worden, denn sie fallen bei Zusatz von Wasser aus eisessigsaurer Lösung unverändert aus. Die Isatropasäuren gewinnen daher auch nach dieser Richtung hin ein ganz besonderes Interesse, weshalb ich ihre Untersuchung, wozu ich mir jetzt das nöthige Material verschafft habe, gleich nach den Ferien aufzunehmen gedenke.

Obwohl der Zusammenhang meiner beiden Säuren mit Atropasäure bisher direct noch nicht nachgewiesen ist, habe ich sie doch schon jetzt als Isatropasäuren ansprechen und demgemäss die des löslichen Baryumsalzes als  $\gamma$ -, die des unlöslichen als  $\delta$ -Isatropasäure bezeichnen zu sollen geglaubt. Immer trat die  $\gamma$ -Isatropasäure in überwiegender Menge (etwa 2 : 1) im Verhältniss zur  $\delta$ -Isatropasäure auf. Die Ausbeute an diesen beiden Säuren aus dem amorphen Alkaloïd entsprach ziemlich nahe den Mengenverhältnissen, welche die unten gegebene Zersetzungsgleichung erfordert. Da ich hierdurch über ziemliche Mengen dieser Säuren verfüge, und dieselben von grösserem, auch theoretischem, Interesse zu werden versprechen, so behalte ich mir deren weitere Untersuchung vor, wobei ich auch die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isatropasäure von Neuem zu erforschen gedenke.

Das stickstoffhaltige Product von der Spaltung des amorphen Alkaloïds befand sich in der salzsauren Lösung, von welcher die obigen Säuren abfiltrirt waren. Diese Lösung wurde zunächst, um sie von etwaigen gelösten organischen Säuren zu befreien, ausgeäthert. In den Aether gingen in der That kleine Mengen Säuren über, die durch Abdessilliren des abgehobenen Aethers gewonnen werden konnten, und von denen bei Aufarbeitung grösserer Mengen Materials immerhin einige Gramme gesammelt wurden. Sie stellen ein complicirtes Säuregemenge dar, in dem noch  $\delta$ -Isatropasäure vorherrscht, und geringe

<sup>1)</sup> Herr Homans setzte bei der Anordnung des Versuchs nach Auwers (diese Berichte XXI, 712) den Glasrührer mit der kleinen Rabe'schen Laboratoriumsturbine in Gang und brachte von vornherein einige feine Glassplitterchen in den Eisessig, wodurch das Erstarren desselben wesentlich erleichtert wird.

Mengen Benzoësäure nachgewiesen werden konnten. Im Uebrigen sind sie noch nicht weiter untersucht. Ihre Menge trat aber hinter der der  $\gamma$ - und  $\delta$ -Isatropasäure, von deren Gewicht sie nur wenige Procente ausmachten, soweit zurück, dass auch hieraus sich ergibt, dass die Ausgangsbasis nahezu rein war und auch speciell von Cocaïn höchstens noch Spuren enthielt.

Da aus der wässrigen salzsauren Lösung die Basen durch alkalische Mittel nicht ausfielen, so wurde die Lösung auf dem Wasserbade bis fast zur Trockene gebracht, wobei sie strahlig krystallinisch erstarrte. Die kalte Krystallmasse wurde auf Porzellan abgesaugt, und da es sich zeigte, dass beim Freimachen mit Soda die Base leidet, letztere aus ihrem salzsauren Salz durch Silberoxyd in Freiheit gesetzt. Das Filtrat vom Chlorsilber wurde durch Schwefelwasserstoff von gelöstem Silber befreit, filtrirt, zur staubigen Trockene verdampft und in siedendem Alkohol gelöst. Nachdem die Lösung von den letzten Spuren Schwefelsilbers durch erneutes Filtriren befreit war, krystallisirten beim Einengen des Alkohols hübsche wasserklare Krystalle, welche die eigenthümliche ungleichseitige Ausbildung der Ecgoninkrystalle zeigten. Sie lassen sich leicht durch erneutes Umkrystallisiren aus Alkohol, wobei ein schwerer löslicher Antheil beseitigt wird, oder durch Fällen aus der concentrirt alkoholischen Lösung mittels absoluten Aethers reinigen. Die Krystalle sind wasserhaltig und schmelzen unter Entwicklung von Wasserdampf unscharf, wie Lossen<sup>1)</sup> dies für Ecgonin angiebt, bei 198°. Nach dem Trocknen bei 140° liegt der Schmelzpunkt constant bei 205°.

Aus der Base konnte das salzsaure Salz leicht wieder dargestellt und aus Alkohol, in dem es schwer löslich ist, umkrystallisirt werden. Dasselbe schmolz bei 246°. Bei der Analyse ergab es:

	Gefunden	Ber. für $C_9H_{15}NO_3, HCl$
C	48.27	48.54 pCt.
H	6.78	7.19 »
N	6.97	6.29 »
Cl	— 15.69	15.95 »

Das Platindoppelsalz erhält man, wenn man die Base mit wenigen Tropfen Salzsäure und Platinchlorid löst und eine beträchtliche Menge Alkohol zufügt, in hübschen hellgelben Blättchen, welche bei 226° schmelzen. Aus Wasser krystallisirt es in orange Säulen. Bei 140° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet ergaben dieselben:

	Gefunden			Berechnet	
	I.	II.	III.	für $(C_9H_{15}NO_3 \cdot HCl)_2PtCl_4$	
	24.39	24.48	24.54 pCt.	Pt	24.93

<sup>1)</sup> Annalen 133, 365.

Hiernach hat die Base die Zusammensetzung des Ecgonins, dessen Eigenschaften sie in jeder Hinsicht theilt, wie durch directen Vergleich mit aus Cocaïn dargestelltem Ecgonin bestätigt wurde. Unter Anderem wurde auch festgestellt, dass sie ebensowenig wie Ecgonin, nach der Methode von Zeisel geprüft, Methyl abspaltet, dass also sie nicht der Grund für die oben angeführte Methylabspaltung der Ausgangsbase sein kann. Specieller wurde der Vergleich noch auf das optische Drehungsvermögen und auf die Krystallform gerichtet. Lösungen gleicher Concentration von Ecgonin aus Cocaïn und aus der amorphen Base lenkten die Polarisationssebene genau um gleich viel nach links ab.

Die Krystallform hat Hr. Privatdocent Dr. Fock zu bestimmen die Güte gehabt, und zwar von Ecgonin aus der Cocaïnsplattung, Ecgonin aus der Spaltung der neuen amorphen Base, und Ecgonin aus der obenerwähnten Mutterlauge der Ausgangsbase (siehe Seite 2343 oben). Hierüber theilt Hr. Dr. Fock mir gütigst Folgendes mit:

»Alle 3 Präparate erwiesen sich bei der Untersuchung als gleich, und stimmten auch hinsichtlich der Ausbildung vollkommen überein. An der Identität der von Tschermak beschriebenen Substanz ist, wie die nachstehend angeführten Messungen zeigen, nicht zu zweifeln.«

System: monosymmetrisch, hemimorph.

$$a : b : c = 0.8136 : 1 : 0.6277, \beta = 87^{\circ} 8'.$$

Beobachtete Formen:  $a = (100) \infty P \infty$ ,  $c = (001) 0P$ ,  $m = (110) \infty P$ ,  $q = (011) P \infty$ ; die von Tschermak beobachtete Symmetrieebene konnte nicht aufgefunden werden.

Kleine zum Theil glänzende Krystalle von 1 — 2 mm Grösse. Dieselben sind meist ein wenig tafelförmig und zwar entweder nach der Basis oder nach dem Orthopinakoïd. Sämmtliche Individuen zeigen hemimorphe Ausbildung. Sind die Prismenflächen an dem einen Ende eines Krystalls ausgebildet, so fehlen sie an dem andern Ende ganz oder treten dort höchstens sehr untergeordnet auf. Die gleiche Regel gilt in Bezug auf die Klinodomen. Einzelne Krystalle erwiesen sich als Zwillinge nach der Basis.

	Beobachtet	Berechnet	Tschermak
$a : c = 100 : 001 = 87^{\circ} 8'$		—	$88^{\circ} 30'$
$a : m = 100 : 110 = 39^{\circ} 6'$		—	$39^{\circ}$
$c : q = 001 : 011 = 32^{\circ} 5'$		—	$32^{\circ}$
$a : q = 100 : 011 = —$		$87^{\circ} 34'$	—
$c : m = 001 : 110 = \text{ca. } 88^{\circ}$		$87^{\circ} 47'$	$89^{\circ}$
$m : q = 110 : 011 = —$		$68^{\circ} 25'$	—
$m : q = 110 : 011 = \text{ca. } 72^{\circ}$		$72^{\circ} 25'$	—

Spaltbarkeit vollkommen nach der Basis c. Optische Axenebene senkrecht zur Symmetrieebene. Erste Mittellinie nur wenig gegen die Normale zur Basis geneigt, so dass man noch beide Axen am Rande des Gesichtsfeldes erkennen kann.

$$2 E = \text{ca. } 70^{\circ} \text{ (nach Schätzung).}$$

Die wie oben erwähnte, durch ihre schwerere Löslichkeit in Alkohol vom Ecgonin abgetrennte Fraction der Spaltbase ähnelt dem Ecgonin sehr, zeigt aber doch im Schmelzpunkt ( $235^{\circ}$ ) sowie in der Löslichkeit der Base, des salzsauren und des Platindoppelsalzes einige ausgesprochene Unterschiede vom Ecgonin. Sie tritt keineswegs regelmässig, sondern nur bisweilen auf. So gingen einmal aus der Spaltung der Ausgangsbase 15 g Ecgonin hervor, welches bei fractionirter Krystallisation keine Spur des Nebenproducts zeigte. Letzteres besitzt auch die Fähigkeit, sich gelegentlich in Ecgonin zurückzuverwandeln. Eine Analyse des salzsauren Salzes lieferte schliesslich die Erklärung für dies sonderbare Verhalten.

	Gefunden	Ber. für $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$
C	52.59	53.07 pCt.
H	6.87	6.87 »
Cl	18.20	17.45 »

Die Verbindung ist also das Salz des kürzlich von Merck <sup>1)</sup> aufgefundenen und von Einhorn <sup>2)</sup> genauer untersuchten Anhydroecgonins, dessen Eigenschaften bis auf die von Einhorn angegebene Leichtlöslichkeit in Alkohol es auch theilt.

Die Zersetzung der amorphen Ausgangsbase verläuft mit wässrig-alkoholischer Barytlösung in derselben Weise wie mit Säuren, nur wird durch das Kochen mit Baryt das Ecgonin theilweise verändert.

Die Ausbeute an Ecgonin im Verhältniss zu den Isatropasäuren bei der Spaltung mit Salzsäure entspricht annähernd dem Molekülverhältniss von  $C_9H_{15}NO_3$  auf  $C_9H_8O_2$ , bleibt indessen, unvermeidlicher Verluste bei der Isolirung der leichtlöslichen Base wegen, bezüglich des Gewichts der Letzteren etwas hinter der theoretischen Zahl zurück.

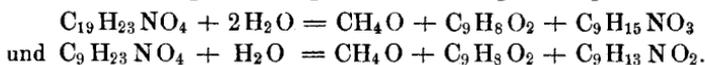
Die amorphe Ausgangsbase zerfällt demnach in gleiche Moleküle Methylalkohol, Isatropasäuren und Ecgonin. Hierbei ist das Gewicht der beiden isomeren Säuren in eins gerechnet. Nach der Natur dieser Säuren erscheint es nämlich nicht als nothwendige Bedingung, dass beide in der Base präformirt sein müssten — die Base würde in diesem Fall noch aus zwei Isomeren bestehen —, sondern ebenso wohl möglich, dass während der Spaltung ein Theil der  $\gamma$ -Isatropa-

<sup>1)</sup> Diese Berichte XIX, 3002.

<sup>2)</sup> Diese Berichte XX, 1221.

säure sich in  $\delta$ -Isatropasäure oder umgekehrt, umwandelt, gerade so, wie aus derselben Atropasäure  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isatropasäure entsteht.

Mit der nachgewiesenen Zersetzung der amorphen Ausgangsbasis ist nun die oben aus der Analyse für sie vermittelte Formel  $C_{17}H_{21}NO_4$  unvereinbar, vielmehr müsste dieser Zersetzung eine Base von der Formel  $C_{19}H_{23}NO_4$  gemäss folgenden Gleichungen entsprechen:



Daher wurde die Reinigung und die Analyse der Ausgangsbasis von Neuem vorgenommen, und sie führten in der That zu einer vollkommenen Bestätigung dieser Formel.

Das Trocknen der Ausgangsbasis darf nicht über  $100^\circ$  stattfinden, weilsie sich dabei leicht zersetzt<sup>1)</sup>. Aber auch die Temperatur von  $100^\circ$  ist ungünstig, weil die Base dabei zu einer zähen Masse geschmolzen ist, aus der das ziemlich hartnäckig zurückgehaltene Wasser nur schwer entweichen kann. Es wurde daher das Schmelzen der Base ganz vermieden, und dieselbe lediglich bei gewöhnlicher Temperatur im Luftpumpenexsiccator 5 Tage hindurch getrocknet<sup>2)</sup>. Schon hierbei erhöhten sich die Kohlenstoffzahlen beträchtlich, indem nach einander gefunden wurde:

C	67.93	68.16	68.67	68.11 pCt.
H	7.27	7.49	7.33	7.18 »
N	4.89	—	—	— »

Hierauf wurde noch bei  $45^\circ$  weiter getrocknet und in Intervallen von je einem Tage von Neuem analysirt. Die Base blieb dabei rein weiss. Es wurde nun gefunden:

		Gefunden		Ber. für $C_{19}H_{23}NO_4$
C	69.39	69.11	69.33	69.30 pCt.
H	7.26	7.20	7.27	6.99 »
N	4.74	—	—	4.26 »

also fast genau die von der Theorie erforderten Zahlen, die, wie die 3 letzten Analysen zeigten, sich auch bei weiterem Trocknen nicht mehr änderten. An der Formel der Base und deren Zersetzungsgleichung bleibt daher kein Zweifel mehr. Dieser Begleiter des Cocaïns erscheint daher als ein Cocaïn, in welchem das Radical der Benzoësäure durch das einer isomeren Isatropasäure ersetzt ist. Es scheint mir daher nicht unzweckmässig, die amorphe Base als ( $\gamma$  oder  $\delta$ ) »Isatropylococain« zu benennen. Berücksichtigt man das bei der Oxydation anderer amorpher Nebenalkaloide des Cocaïns stets auftretende

<sup>1)</sup> Wahrscheinlich unter Verlust von Methylalkohol.

<sup>2)</sup> Es wurden nur die mittleren Fällungen der Base angewendet, und diese nach dem Vortrocknen auch noch mit Petroläther ausgezogen.

Bittermandelöl, so erscheint es nicht als unmöglich, dass in gleicher Weise auch Cinnamyl- und ähnliche Cocaïne als Begleiter des Cocaïns auftreten.

Ich beabsichtige demnächst einige Versuche zur Synthese des Isatropylcocaïns sowie einiger anderer Cocaïne mit variirten Säuren vorzunehmen.

Bei der Ausführung der vorliegenden Untersuchung bin ich von den HHrn. Dr. Grüne und Dr. Frankfeld aufs Eifrigste unterstützt worden, wofür ich denselben auch an dieser Stelle meinen besten Dank sage.

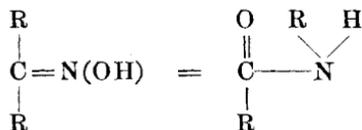
Nachschrift: Auch andre Nebenbasen des Cocaïns spalten, wie jetzt Dr. Giesel und ich festgestellt haben, mit Säuren leicht Ecgonin ab. Dr. Giesel und mir ist es auch gelungen, entgegen den Angaben von Merck<sup>1)</sup>, Ecgonin in Benzoyl-ecgonin zu verwandeln, so dass man auf diesem Wege und mit Zuhilfenahme der von Einhorn<sup>2)</sup> angegebenen Methode zur Ueberführung von Benzoyl-ecgonin und Cocaïn vielleicht bald auch technisch vom Ecgonin zum Cocaïn wird gelangen können.

Organisches Laboratorium der technischen Hochschule  
zu Berlin.

#### 437. P. Wegerhoff: Ueber die Umlagerung von Phenanthren- chinonmonoxim.

(Eingegangen am 18. Juli; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Bekanntlich erleiden Ketoxime unter dem Einflusse geeigneter Agentien eine Umlagerung im Sinne folgender Gleichung:



Diese Umlagerung ist von Beckmann entdeckt und bisher von ihm an den Oximen mehrerer einfacher Ketone nachgewiesen worden<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Diese Berichte XVIII, 2952.

<sup>2)</sup> Diese Berichte XXI, 47.

<sup>3)</sup> Diese Berichte XIX, 988; XX, 1507, 2580.