

oder auch von kohlensaurem Natron erhält man daraus das schon beschriebene  $\beta$ -Acetylundol, welches am Schmelzpunkt und durch die folgende Stickstoffbestimmung als solches leicht erkannt wurde.

	Gefunden	Ber. für $C_{10}H_9NO$
N	9.07	8.80 pCt.

Es ist daher wohl ausserordentlich wahrscheinlich, dass die abgespaltene Acetylgruppe nicht an Kohlenstoff gebunden war, sondern den Iminwasserstoff des  $\beta$ -Acetylundols ersetzte.

Aus der vorliegenden Untersuchung geht somit hervor, dass die  $\alpha$ -Indolcarbonsäure durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid bei  $220^\circ$  kleine Mengen des  $\beta$ -Acetylundols und des  $\beta$ -n-Diacetylundols liefert. Diese Verbindungen werden wahrscheinlich aus den zunächst sich bildenden entsprechenden Carbonsäuren durch Kohlensäureabspaltung hervorgehen.

Zum Schlusse möchte ich noch bemerken, dass die bei  $146^\circ$  schmelzende Verbindung, die v. Baeyer bei der Acetylierung des Indols erhalten hat, möglicherweise das  $\alpha$ -n-Diacetylundol sein könnte.

Padua, den 3. Februar 1889.

Laboratorium des Prof. G. Ciamician.

#### 141. O. Hesse: Zur Kenntniss der Cocabasen.

(Eingegangen am 19. Februar.)

Der Umstand, dass vor zwei Jahren in der pharmaceutischen Literatur eine ziemlich unklare Discussion über amorphes Cocaïn entstand, bewog mich damals, meine Beobachtungen über diesen Gegenstand in der Pharmaceutischen Zeitung, 1887, S. 407 u. 668 mitzutheilen, jedoch mit dem ausdrücklichen Vorbehalt meiner weiteren Untersuchung der nur sehr kurz beschriebenen Basen Cocamin und Hygrin.

Ohne das Endresultat dieser Untersuchung abzuwarten, hat jedoch Liebermann<sup>1)</sup> inzwischen eine solche über Isatropylcocaïn bekannt gegeben, das in der Hauptsache eben nichts anderes ist, als das 1886 von mir entdeckte Cocamin; aber ich habe geglaubt, meine Untersuchung, die bezüglich des Cocamins beim Erscheinen jener Publication bis auf Unwesentliches schon ausgeführt vorlag, fortzusetzen,

<sup>1)</sup> Diese Berichte XXI, 2342.

insbesondere, als die zu meiner Untersuchung dienenden Rohbasen nicht der Behandlung mit Kaliumpermanganat unterworfen worden waren, wie das Material, mit welchem Liebermann arbeitete. Da jedoch durch Frankfeld <sup>1)</sup> neuerdings mein Untersuchungsgebiet berührt wurde, so erlaube ich mir, um weiteren Collisionen vorzubeugen, hier über den gegenwärtigen Stand meiner Untersuchung zu berichten.

Ich bemerke zunächst, dass wir gegenwärtig im Handel zwei Sorten von Cocablättern antreffen. Die eine Sorte stammt von Erythroxyton Coca ab; dieselbe wurde früher von Erdmann und Lossen untersucht und diente auch anfänglich ausschliesslich zur Bereitung des Cocaïns. Später kam eine zweite Sorte in den Handel, die von einer auf Jamaica und St. Lucia wachsenden Erythroxytonart abstammt, welche letztere, wohl mit Unrecht, als eine Varietät der bekannten Cocapflanze, als Erythroxyton Coca var. nova-granatense angesehen wird. Diese letztere Coca diente bisher hauptsächlich in Norddeutschland zur Bereitung von Cocaïn.

Das Cocamin wurde von mir aus der letzteren Coca gewonnen, und zwar aus einer solchen, die hauptsächlich (gegen 0.6 pCt.) dieses Alkaloid enthielt. Bei der Behandlung der betreffenden Rohbasen mit Petroläther blieb ein gewisser Theil Cocamin ungelöst zurück; durch wiederholtes Auflösen in verdünnter Essigsäure und Fällen mit Ammoniak, konnte es bald analysenrein erhalten werden. Die in folgender Zusammenstellung der erhaltenen Resultate mit A bezeichnete Base war aus verdünnter Lösung gefällt, durchaus krystallinisch, I) gegen 2 Monate lang bei gewöhnlicher Temperatur im Exsiccator getrocknet, II) 3 Tage lang bei 53° im Exsiccator getrocknet. B bedeutet das bei gewöhnlicher Temperatur im Exsiccator getrocknete Chlorhydrat.

	A		B
	I.	II.	
C	67.46	67.43	59.71 pCt.
H	6.99	7.09	6.81 »
N	4.33	—	— »

Die für A und B erhaltenen Resultate stimmen nun gut zu der Formel  $C_{17}H_{21}NO_4$  resp.  $C_{17}H_{21}NO_{41}, HCl$ , wovon die erstere 67.33 C, 6.93 H und 4.62 N, die andere 60.09 C und 6.47 H verlangt, sodass ich glaubte, das Cocamin sei nach  $C_{17}H_{21}NO_4$  zusammengesetzt, zumal, als auch die Platinbestimmungen in dem betreffenden Platinsalze Resultate lieferten, welche damit im Einklang waren. Eine nachträgliche Chlorbestimmung ergab jedoch für das Chlorhydrat nur 9.11 pCt. Cl. Dieses mir unerklärliche Resultat bestimmte mich, zunächst die

<sup>1)</sup> Diese Berichte XXII, 133.

betreffenden Zersetzungsproducte genau zu ermitteln, wobei sich ergab, dass das Cocamin die Formel  $C_{19}H_{23}NO_4$  habe und daher A nach  $C_{19}H_{23}NO_4 + \frac{1}{2}H_2O$ , B nach  $C_{19}H_{23}NO_{41}HCl + H_2O$  zusammengesetzt ist:

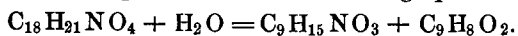
$C_{19}H_{23}NO_4 + \frac{1}{2}H_2O$	Gefunden (Mittel)	$C_{19}H_{23}NO_4, HCl + H_2O$	Gefunden
C	67.48	67.45	59.45
H	7.10	7.04	6.78
N	4.14	4.33	3.65
Cl	—	—	9.25
			59.71 pCt.
			6.81 »
			— »
			9.11 »

Die Versuche der Wasserbestimmung bei A, der reinen Base, hatten keinen Erfolg; beim Erhitzen auf  $90-95^\circ$ , wobei die Masse geschmolzen war, fand kein Verlust statt. Erst als die Temperatur auf  $120^\circ$  gesteigert wurde, trat ein Verlust ein, der dem berechneten Werthe für  $\frac{1}{2}H_2O$  ziemlich nahe kam. Allein die Untersuchung des Trockenrückstandes ergab, dass ausser Wasser auch etwas Methylalkohol entwichen sein musste. Beim anhaltenden Erhitzen auf  $120^\circ$  trat endlich der Punkt ein, von welchem ab die Zersetzung der Base rasch von statten ging. Dabei machte sich mehr und mehr ein erfrischender Geruch bemerklich, der lebhaft an den des Ol. violar. spirit. erinnerte. Wahrscheinlich bildete sich dabei der Methylester der unten näher erörterten Cocasäure.

Noch leichter, als die Base selbst, zersetzt sich das Chlorhydrat. Schon bei  $100^\circ$  entweicht ausser 1 Molekül Wasser eine gewisse Menge Chlormethyl; wird es einige Stunden auf  $120^\circ$  erhitzt, so enthält dann der Rückstand nur noch Spuren von Chlor. Im wesentlichen erfolgt die Zersetzung des Chlorhydrats in dem Sinne:  $C_{19}H_{23}NO_4, HCl + H_2O = C_{18}H_{21}NO_4 + CH_3Cl + H_2O$ .

Als Rückstand bleibt demnach  $C_{18}H_{21}NO_4$ , d. i. Cocamylecgonin, das indess, in Folge einer Nebenreaction, noch kleine Mengen Cocasäure enthält.

Eine ähnliche Reaction findet statt, wenn die wässrige Lösung des Chlorhydrats längere Zeit am Rückflusskühler gekocht wird; nur entweicht dabei das Methyl hauptsächlich in Form von Methylalkohol. Setzt man zur Lösung des Chlorhydrat etwas Salzsäure, so wird dadurch die Reaction nicht nur beschleunigt, sondern auch das zunächst entstehende Cocamylecgonin, welches sich beim Erkalten der Lösung als ein farbloses oder nur schwach gelb gefärbtes Oel abscheidet, sogleich weiter in Ecgonin und Cocasäure gespalten:



Ich habe die hierbei sich bildende Säure »Cocasäure« genannt, weil dieselbe für die Coca charakteristisch ist. Zur Reinigung dieser

Säure wurde das Rohproduct mit Kalkhydrat und etwas Wasser gekocht, wobei cocasaurer Kalk in Lösung blieb. Salzsäure erzeugte dann in der verdünnten Lösung einen krystallinischen Niederschlag, welcher, in kochendem Eisessig gelöst, kleine farblose, bei 266° schmelzende Blättchen gab. In Aether ist die Cocasäure schwer löslich, in heissem Alkohol löst sie sich dagegen ziemlich leicht und krystallisirt daraus beim Erkalten in Nadeln. Die Formel der Cocasäure ist, wie oben schon angedeutet,  $C_9H_8O_2$  (gefunden 72.61 pCt. Kohlenstoff und 5.52 pCt. Wasserstoff, berechnet 72.97 pCt. Kohlenstoff und 5.40 pCt. Wasserstoff). Das Bleisalz dieser Säure krystallisirt in kleinen Nadeln und ist nach  $(C_9H_7O_2)_2Pb + H_2O$  zusammengesetzt.

	Berechnet	Gefunden
Pb	39.88	39.9 pCt.
H <sub>2</sub> O	3.46	3.1 »

Die Cocasäure ist nun, wie die weitere Untersuchung ergeben hat, nichts anderes, als die inzwischen von Liebermann beschriebene  $\gamma$ -Isotropasäure, deren Schmelzpunkt von diesem Chemiker jedoch irrthümlich zu hoch angegeben wurde.<sup>1)</sup>

In dem bei der Behandlung der Rohsäure mit Kalkhydrat erhaltenen Rückstand war noch das Kalksalz einer Säure enthalten, die in sich Aether leicht löst und daraus in langgestreckten, grad abgestumpften, platten Prismen krystallisirt. Ihre Menge war viel zu gering, als dass davon eine Analyse ausgeführt werden konnte.

Nach Entfernung dieser Säuren blieb beim Verdunsten der salzsauren Lösung Ecgoninchlorhydrat zurück, das leicht als solches erkannt werden konnte. Dasselbe schmolz bei 234—238°, wobei heftiges Aufschäumen der Masse stattfand. Liebermann giebt den Schmelzpunkt des salzsauren Ecgonins zu 246° an; indess ist bis zu dieser Temperatur das Alkaloid längst zersetzt. Diese Zersetzung beginnt schon weit unter 234°, bei etwa 200° und ist deren Eintritt daran erkenntlich, dass die Krystalle des Salzes unter Knistern zerpringen. Bei der Analyse des Salzes wurden 48.19 pCt. Kohlenstoff, 7.26 pCt. Wasserstoff und 15.95 pCt. Chlor gefunden, während nach der Formel  $C_9H_{15}NO_3, HCl$  48.54 pCt. Kohlenstoff, 7.19 pCt. Wasserstoff und 15.95 pCt. Chlor verlangt werden. Das Platinsalz, welches in verschiedenen Formen (Blättchen, Prismen und körnige Krystalle)

<sup>1)</sup> Den Schmelzpunkt der Cocasäure und der anderen hier erwähnten Substanzen habe ich mit Hilfe des Roth'schen Apparates (diese Berichte XIX, 1970) und eines Thermometers ermittelt, das vorher auf seine Genauigkeit geprüft wurde. Zu letzterem Zwecke diente ein im Hauptaichamt in Stuttgart befindliches und aus der physikalisch-technischen Reichsanstalt in Charlottenburg stammendes Normalthermometer.

erhältlich war, gab 25.26 pCt. Platin (für  $(C_9H_{15}NO_3)_2$ ,  $PtCl_6H_2$  berechnet 24.93 pCt. Platin).

Hinsichtlich des Cocamins schreibt mir Hr. Prof. Stockman (dat. 19. Mai 1888), dass dieses Alkaloid auf den Organismus ähnlich wirkt, wie Cocaïn, nur etwas schwächer, sodass es in grösseren Dosen gegeben werden müsse; seine anästhetische Wirkung sei ganz besonders schwach. Versuche, die ich an mir selbst ausführte, bestätigen Stockman's Beobachtungen, und ich glaube heute namentlich hervorheben zu sollen, dass ich an dem Cocamin keinerlei giftige Wirkungen bemerken konnte. Dieses Resultat ist um so bemerkenswerther, als das sogenannte  $\gamma$ -Isatropylcocaïn nach Liebreich keineswegs dem Cocaïn ähnlich wirkt, sondern wie ein Herzgift. Eine Erklärung für diese Differenz der Beobachtungen dürfte sich vielleicht in dem Folgenden ergeben.

Es wurde versucht, aus den in Petroläther übergegangenen Rohbasen (s. oben), nachdem aus denselben das Cocaïn abgeschieden war, das Cocamin zu gewinnen, jedoch ohne Erfolg. Erst nachdem die Masse in verdünnter schwefelsaurer Lösung mit Kaliumpermanganat behandelt worden war, bis letzteres nicht mehr reducirt wurde, liess sich durch fractionirtes Fällen ein Präparat gewinnen, welches beim Kochen mit verdünnter Salzsäure ausser Chlormethyl im wesentlichen Egonin und Cocasäure gab. Daneben bildete sich in geringer Menge ein bräunlich gelbes Oel, welches der Einwirkung der kochenden Salzsäure kräftigen Widerstand entgegen setzte. Die gleiche Beobachtung liess sich an einer von Hrn. Prof. Stockman mir gütigst übersandten Probe von Isatropylcocaïn machen.

Wird die Rohbase, wie sie durch fractionirte Fällung erhalten, in Aether gelöst und diese Lösung verdunstet, so hinterbleibt eine syrupöse Masse als Rückstand, die längere Zeit einer Temperatur von  $60^{\circ}$  ausgesetzt, sich dann nicht mehr vollständig in verdünnten Säuren löst. Dagegen löst sich das in Säuren Unlösliche in verdünntem Ammoniak, in welcher Lösung alsdann Chlorbaryum sowohl, wie verdünnte Säuren weisse flockige Niederschläge erzeugen, die im ersteren Falle aus der Barytverbindung einer neuen Substanz, im anderen aus letzterer selbst bestehen. Diese Substanz lässt sich durch Auflösen in Ammoniak und fractionirtes Fällen mit Salzsäure leicht reinigen. Nach dem Trocknen an der Luft lässt sie sich zu einem gelblich-weissen Pulver zerreiben, welches gegen  $120^{\circ}$  schmilzt, sich leicht in Aether, Ammoniak oder Natronlauge löst, nicht in verdünnten Säuren. Beim Erhitzen mit concentrirter Salzsäure spaltet diese Substanz kein Methyl ab, beim Kochen mit verdünnter Säure schmilzt es zunächst zu einem gelblichen Oel und wird erst nach längerer Zeit vollständig zersetzt, wobei Egonin und eine noch nicht näher untersuchte Säure

entstehen. Die Zusammensetzung dieser Substanz entspricht der Formel  $C_{18}H_{19}NO_4$ :

	Berechnet	Gefunden	
C	69.01	69.43	69.42 pCt.
H	6.07	6.23	6.12 »

Fragliche Säure dürfte daher 2 Atome Wasserstoff weniger enthalten, als die Cocasäure und zu derselben in demselben Verhältniss stehen, wie die Acrylsäure zur Propionsäure; ich nenne daher diese Säure Cocrylsäure, die vorerwähnte Substanz Cocrylecgonin und das methyirte Cocrylecgonin, welches dem Cocamin entsprechen würde, Cocrylamin. Das bei der Zersetzung des sogenannten Isatropylcocains mit Salzsäure beobachtete bräunlichgelbe Oel dürfte nun in der Hauptsache nichts anderes sein, als Cocrylecgonin und seine Entstehung nur einem Gehalte desselben an Cocrylamin verdanken. Letzteres ist wohl auch die Ursache, dass die von Liebermann aus den Rohbasen erhaltene Substanz giftige Wirkung äusserte.

In der Lösung, aus welcher das Rohcocamin durch fractionirtes Fällen mit Ammoniak abgeschieden wurde, blieben noch Substanzen, welche derselben mit Petroläther entzogen werden konnten und hieraus als ein ziemlich flüssiges Oel erhältlich waren, das sich leicht in verdünnter Salzsäure löste. Platinchlorid erzeugte darin einen blassgelben Niederschlag, der nach dem Trocknen bei  $110^{\circ}$  19.44 pCt. Platin enthielt. Die letzte Fraction ergab nur 18.22 pCt. Platin; es lag somit ein Gemenge vor.

Dieses Gemenge wurde nun ohne weiteres mit verdünnter Salzsäure gekocht und dabei einerseits etwas Ecgonin (als Chlorhydrat abgeschieden), eine ölige, nicht flüchtige Base und etwas Hygrin gewonnen, welch' letztere durch Baryt abgeschieden und mit Aether ausgeschüttelt werden konnten, andernseits eine kleine, anscheinend der des Ecgonins entsprechende Menge Cocasäure, sehr viel Zimmtsäure<sup>1)</sup> und etwas Benzoësäure. Die Zimmtsäure wurde in Form von Kalksalz abgeschieden, welches in kleinen, in kaltem Wasser schwer löslichen Nadeln krystallisirte und der Formel  $(C_9H_7O_2)_2Ca + 3H_2O$  entsprechend zusammengesetzt gefunden wurde.

	Berechnet	Gefunden
Ca	10.31	10.52 pCt.
$3H_2O$	13.92	14.20 »

Der Schmelzpunkt der Säure wurde zu  $131^{\circ}$  gefunden, also etwas niedriger, als ihn Kraut, Liebermann und Frankfeld beobachtet haben. Mit Kaliumpermanganat bildete die Säure Bitter-

<sup>1)</sup> Das Auftreten von Zimmtsäure unter den Zersetzungsproducten der Cocabasen wurde von mir längst vor dem Erscheinen der betreffenden Publication Frankfeld's constatirt.

mandelöl. In Betreff der für Benzoësäure angesprochenen Säure mag angeführt werden, dass dieselbe den Schmelzpunkt von  $121^{\circ}$  zeigte und die für die genannte Säure charakteristischen Reactionen gab.

Diese Beobachtungen lassen deutlich erkennen, dass in dem fraglichen Oel kein Cinnamylcocaïn vorlag. Für das Hygrin selbst wurde früher aus dem betreffenden Platinsalze die Formel  $C_{12}H_{13}N$  abgeleitet, dasselbe als ein Trimethylchinolin angesprochen und mit methyilirtem Piperidin verglichen; auf diesen Punkt werde ich später zurückkommen.

Was nun die Basen der echten Coca betrifft, so liess sich aus dem Gemenge nach Beseitigung des Cocaïns zunächst eine Fraction gewinnen, welche dieselbe procentische Zusammensetzung, wie das Cocamin hatte, aber sich davon durch seine Löslichkeit in Petroläther und Anderem unterschied. Ich nannte diese Substanz Cocaïdin. Beim Zersetzen desselben mit verdünnter Salzsäure stellte sich indess heraus, dass sich eine nicht unerhebliche Menge Cocasäure neben andern Säuren und einem durch Salzsäure schwer zersetzbaaren Oel bildet, sodass das Cocaïdin ein Gemenge ist, auf dessen weitere Untersuchung ich jedoch wegen Mangel an Material verzichten muss. Aus den Lösungen, aus welchen dieses Gemenge durch Ammoniak abgeschieden war, konnten in gleicher Art, wie oben angegeben, ölige Basen abgeschieden werden, die beim Kochen mit verdünnter Salzsäure sich verhielten wie die bei der andern Coca erhaltenen, mit dem Unterschied jedoch, dass die Hauptmenge der Säuren hier aus Benzoësäure bestand.

Aus meiner Untersuchung glaube ich nun den Schluss ziehen zu können, dass die »amorphen Basen« aus der echten Coca hauptsächlich aus der Benzoylverbindung einer öligen nicht flüchtigen Base und etwas Cocamin bestehen, dagegen die aus der andern Coca, der sogenannten Truxillo, im wesentlichen aus Cocamin und der Cinnamylverbindung jener öligen Base und dass das Cocamin in beiden Fällen von einer um 2 Atome Wasserstoff ärmeren Base, von Cocrylamin, begleitet werde. In beiden Fällen liefern die amorphen Basen etwas Hygrin; ob aber dasselbe als solches darin enthalten ist oder erst aus einem Bestandtheil derselben entsteht, habe ich noch nicht entscheiden können.