

### 144. C. Liebermann und W. Drory: Synthese des $\delta$ - und $\gamma$ -Isatropylcocaïns.

(Vorgetragen in der Sitzung von Herrn Liebermann.)

In einer vorhergehenden Abhandlung<sup>1)</sup> hat der Eine von uns mitgetheilt, dass ihm die Synthese des  $\gamma$ -Isatropylcocaïns nicht vollständig gelang, weil statt des  $\gamma$ -Isatropasäureanhydrids ein isomeres  $\varepsilon$ -Anhydrid entstanden war, aus welchem sich  $\varepsilon$ -Isatropylcocaïn gebildet hatte. Da das  $\delta$ -Isatropasäureanhydrid<sup>2)</sup> sich als das wahre Anhydrid der  $\delta$ -Säure erwies, in welche es leicht zurückführbar war, so war zu hoffen, dass sich aus ihm das  $\delta$ -Isatropylcocaïn würde gewinnen lassen. Diese Voraussetzung erwies sich als richtig. Es gelang uns ferner auch, das wahre Chlorid und Anhydrid der  $\gamma$ -Isatropasäure darzustellen, und das dementsprechende  $\gamma$ -Isatropylcocaïn zu gewinnen, so dass jetzt beide natürlichen Begleiter des Cocaïns synthetisch vorliegen.

Bei der Darstellung von  $\delta$ -Isatropasäureanhydrid hat sich die früher angegebene Reinigungsmethode mit verdünnter Sodalösung nicht bewährt, weil dies Anhydrid gegen wässrige Flüssigkeiten zu empfindlich ist. Am besten stellt man das Anhydrid daher aus reiner  $\delta$ -Isatropasäure dar, die man mit wenig mehr als ihrem eigenen Gewicht an Essigsäureanhydrid im Rohr bei 220° erhitzt. Die Umwandlung ist nun quantitativ, und das Material, nachdem man das Essigsäureanhydrid bei Ausschluss von Feuchtigkeit im Trockenkasten sorgfältig verjagt hat, für die weitere Verwendung genügend rein.

$\delta$ -Isatropylecgonin,  $C_9H_{14}(C_3H_7O)NO_3$ . Zu seiner Darstellung eignet sich die frühere Methode der Anwendung wässriger Ecgoninlösungen weniger gut als die folgende, welche auch in allen andern Fällen<sup>3)</sup> gute Resultate ergab. Höchst fein gepulvertes Ecgonin (1 Theil) wird mit Isatropasäureanhydrid (1 Theil) und Benzol (2 Theile) am Rückflusskühler im Wasserbade 1 bis 2 Stunden erhitzt. Das Reactionsproduct backt bald zu einer Krystallmasse zusammen, welche von der Benzollösung durch Abgiessen und einmaliges Ausziehen mit Benzol befreit wird. Aus der in Benzol unlöslich gebliebenen hierauf gepulverten und getrockneten Masse zieht man nun durch laues Wasser das noch unveränderte Ecgonin aus. Der im Wasser unlöslich hinterbleibende Rückstand besteht aus einem Gemisch von  $\delta$ -Isatropasäure und  $\delta$ -Isatropylecgonin, welche sich durch siedenden Alkohol, in dem die Säure ungemein leicht, das Isatropylecgonin aber

<sup>1)</sup> Diese Berichte XXII, 130.

<sup>2)</sup> Diese Berichte XXII, 128.

<sup>3)</sup> z. B. bei der Darstellung von Benzoylecgonin aus Ecgonin.

schwerlöslich ist, gut trennen lassen. Aus der alkoholischen Lösung krystallisirt das Isatropylecogonin in schönen farblosen Nadeln aus, welche bei 202° unter Zersetzung schmelzen.

δ-Isatropylecogonin ist in Wasser, desgleichen in Aether, Ligroin und Benzol unlöslich, in Ammoniak und Säuren ist es leicht löslich. Durch Kochen mit Mineralsäure zerfällt es leicht in seine Componenten. Mit Pikrinsäure und Goldchloridlösung giebt es gelbe, amorphe Fällungen, mit Platinchlorid fällt es aus verdünnten Lösungen nicht.

Bei der Analyse ergab δ-Isatropylecogonin:

	Gefunden	Ber. für $C_{18}H_{21}NO_4$
C	68.45	68.57 pCt.
H	6.78	6.66 »

Für das Golddoppelsalz dieser Verbindung wurde die etwas unregelmässige Formel  $(C_{18}H_{21}NO_4)_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3$  gefunden.

	Gefunden	Berechnet
Au	19.59	20.28 pCt.
Cl	14.31	14.64 »

δ-Isatropylcocain,  $C_9H_{13}(C_9H_7O)(CH_3)NO_3$ , wurde durch Methylierung aus δ-Isatropylecogonin ganz wie andere Cocaine aus den zugehörigen Ecgoninen dargestellt (l. c.). Die Verbindung zeigt in Aussehen, Löslichkeitsverhältnissen, Doppelsalzen und Reactionen keinen Unterschied von der natürlichen Base. Bei der Zerlegung mit Säuren scheidet sie natürlich nur δ-Isatropasäure ab. Bei der Schmelzpunktsbestimmung beginnt sie schon bei 45° zu sintern.

	Gefunden	Ber. für $C_{19}H_{23}NO_4$
C	69.59	69.30 pCt.
H	7.14	6.99 »

Auf die Zunge gebracht ruft sie, wegen ihrer Unlöslichkeit erst nach einiger Zeit, das bekannte taube Gefühl und einen bitteren Geschmack hervor.

Zur Gewinnung von γ-Isatropylcocain beabsichtigten wir, wegen des früheren Scheiterns unserer Versuche durch Umlagerung des γ- in ε-Anhydrid, aus γ-Isatropasäure das zugehörige Chlorid darzustellen, und dieses dann auf Ecgonin wirken zu lassen. Zu dem Zweck wurde γ-Isatropasäure mit 1 Mol. Phosphorsuperchlorid  $\frac{1}{2}$  Stunde bei Wasserbadhitze erwärmt, aus dem Reactionsproduct das Phosphoroxchlorid an der Luftpumpe abdestillirt, der Rückstand in Benzol gelöst und durch Zusatz von Ligroin zum Auskrystallisiren gebracht. Es wurden wasserklare Prismen erhalten, welche an der Luft unter Verlust ihres Krystallbenzols äusserst rasch verwitterten. Die Menge des Benzols entsprach sehr nahe der Formel  $2(C_9H_7O \cdot Cl) + C_6H_6$ , d. h. von 1 Mol. Benzol auf 2 Mol. des Chlorids.

	Gefunden	Berechnet
Benzol	17.7	19.0 pCt.

$\gamma$ -Isatropylchlorid,  $C_9H_7O.Cl$ , durch Trocknen über Schwefelsäure und Paraffin vom Krystallbenzol befreit, schmilzt bei  $125^{\circ}$ . Bei der Analyse ergab es:

	Gefunden	Ber. für $C_9H_7O.Cl$
C	65.31	64.86 pCt.
H	4.36	4.20 »
Cl	21.37	21.32 »

Obwohl wir nun eigentlich erwarteten, dass statt des  $\gamma$ - auch hier das isomere  $\varepsilon$ -Isatropylchlorid entstanden sein würde, erfüllte sich diese Befürchtung nicht. Durch siedendes Wasser oder alkalische Flüssigkeiten geht das Chlorid glatt in  $\gamma$ -Isatropasäure über, und ist demnach das wahre Chlorid der  $\gamma$ -Säure.

$\varepsilon$ -Isatropylchlorid,  $C_9H_7O.Cl$ . Von dem in derselben Weise aus  $\varepsilon$ -Isatropasäure dargestellten  $\varepsilon$ -Isatropylchlorid unterscheidet sich das  $\gamma$ -Chlorid übrigens sehr deutlich.  $\varepsilon$ -Isatropylchlorid krystallisiert aus Benzol-Ligroin in schönen langen seideglänzenden Nadeln, welche bei  $140^{\circ}$  schmelzen und nach dem Lösen in Alkalien  $\varepsilon$ -Säure gaben.

	Gefunden	Ber. für $C_9H_7O.Cl$
Cl	21.35	21.32 pCt.

$\gamma$ -Isatropasäureanhydrid,  $(C_9H_7O)_2O$ , entsteht durch Kochen von  $\gamma$ -isatropasäurem Natron mit einer Lösung von  $\gamma$ -Isatropylchlorid in Benzol. Aus der vom überschüssig angewendeten Natronsalz und Chlornatrium durch Filtration getrennten Benzollösung wird es in krystallinischen Flocken gefällt und bildet trocken ein kreideähnliches Pulver.

	Gefunden	Ber. für $C_{18}H_{14}O_3$
C	77.31	77.70 pCt.
H	5.40	5.04 »

Es ist also von dem aus  $\gamma$ -Isatropasäure mittelst Essigsäureanhydrid entstehenden  $\varepsilon$ -Isatropasäureanhydrid ganz verschieden. Mit Alkalien regeneriert  $\gamma$ -Isatropasäureanhydrid quantitativ  $\gamma$ -Isatropasäure, mit Methylalkohol und Salzsäure  $\gamma$ -Isatropasäuremethylether. Es ist daher das wahre  $\gamma$ -Anhydrid.

Das  $\gamma$ -Isatropylecgonin wurde nach dem bei der  $\delta$ -Verbindung oben angegebenen Verfahren durch Kochen von Ecgoninpulver mit der Benzollösung des Chlorids oder Anhydrids dargestellt und in derselben Weise wie oben isoliert. Mit dem Chlorid wurden nur äusserst mangelhafte Ausbeuten erzielt, bessere mit dem Anhydrid. Die Ecgoninverbindung wurde nicht rein dargestellt, sondern sogleich weiter auf  $\gamma$ -Isatropylcocaïn durch Einleiten von Salzsäuregas in die methylalkoholische Lösung verarbeitet. Nach 12stündigem Stehen werden

Methylalkohol und Salzsäure an der Luftpumpe grösstentheils verjagt, mit Wasser aufgenommen, vom  $\gamma$ -Isatropasäuremethyläther abfiltrirt, die wässrige salzsaure Lösung mit Aether ausgeschüttelt, von dessen letzten Antheilen man sie durch Durchleiten von Luft befreit, und mit Sodalösung gefällt, welche das weisse kreibige  $\gamma$ -Isatropylcocain frei macht.

$\gamma$ -Isatropylcocain ist in allen äusseren Eigenschaften, Löslichkeitsverhältnissen und Reactionen mit der gleichnamigen natürlichen Base identisch. Es schmeckt stark bitter. Mit Mineralsäure gespalten giebt es reine  $\gamma$ -Säure vom Schmelzpunkt  $274^{\circ}$ .

Bei der Analyse ergab das synthetische  $\gamma$ -Isatropylcocain:

	Gefunden	Ber. für $C_{19}H_{23}NO_4$
C	69.33	69.30 pCt.
H	7.03	6.99 »

Organisches Labor. der Technischen Hochschule zu Berlin.

#### 145. August Schoeller: Einige Hystazarinderivate.

(Eingegangen am 13. März.)

Zur besseren Charakterisirung des von Liebermann und mir entdeckten Hystazarins<sup>1)</sup> habe ich noch einige Abkömmlinge desselben untersucht.

##### Hystazarinbaryum, $C_{14}H_6O_4Ba$ .

Eine alkoholische Lösung von Hystazarin wurde nach Zusatz weniger Tropfen Ammoniak mit Wasser verdünnt und mit Barytwasser gefällt. Es entstand ein dunkelblauer Niederschlag, welcher schnell abfiltrirt wurde, um das Mitfallen von kohlen-saurem Baryt zu vermeiden. Die Mutterlauge läuft stets etwas blau gefärbt ab. Das Salz wurde erst über Schwefelsäure, dann bei  $130^{\circ}$  bis zur Gewichtsconstanz getrocknet.

	Gefunden	Berechnet
Ba	36.32	36.53 pCt.

##### Hystazarincalcium, $C_{14}H_6O_4Ca$ .

Ebenso dargestellt ist ein dunkelvioletter Niederschlag.

	Gefunden	Berechnet
Ca	14.26	14.38 pCt.

<sup>1)</sup> Diese Berichte XXI, 2501 ff.