

**352. Alfred Einhorn und Hans His: Ueber einige in der Benzoylgruppe substituirte Cocaïne.**

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 28. Juni; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. M. Freund.)

Zur Darstellung von in der Benzoylgruppe substituirten Cocaïnen aus dem Ecgonin verfügen wir bisher über zwei Methoden.

Entweder esterificirt man zunächst das Ecgonin und lässt auf den Ester das Anhydrid oder Chlorid der betreffenden substituirten Benzoësäure einwirken, oder man verfährt umgekehrt und acylyrt das Ecgonin zuerst und esterificirt hernach. Wir haben die erst erwähnte Methode zur Darstellung der *o*-Chlorcocaïne der Links- und Rechtsreihe benutzt.

Des Weiteren wurde beobachtet, dass sich gewisse in meta-Stellung substituirte Cocaïne mit grösster Leichtigkeit direct aus dem Alkaloid darstellen lassen. Es geht nämlich das Cocaïn beim Nitriren in *m*-Nitrococaïn über, aus welchem sich das *m*-Amidococaïn gewinnen lässt, das wiederum als Ausgangsmaterial zur Darstellung des Cocaïsurethans und des *m*-Oxycocaïns dienen kann<sup>1)</sup>.



Erwärmt man salzsauren Ecgoninmethylester etwa 3 Stunden lang mit der doppelten Menge *o*-Chlorbenzoylchlorid auf dem Wasserbad, bis die Salzsäureentwicklung beendigt ist, so scheidet sich beim Erkalten der flüssigen Masse salzsaures *o*-Chlorcocaïn ab.

Aus der wässrigen Lösung des Reactionsproductes lässt sich durch Soda das freie Alkaloid ausfällen, welches man in Aether aufnimmt.

Beim Verdunsten der zuvor mit Kaliumcarbonat getrockneten ätherischen Lösung hinterbleibt dasselbe als gelbe, syrupöse Flüssigkeit, die nach einiger Zeit krystallinisch erstarrt. Versetzt man die alkoholische Lösung des Alkaloids bis zur beginnenden Trübung mit Wasser, so scheiden sich kleine, weisse Kryställchen ab, die nach zweimaligem Umkrystallisiren bei 63—64° schmelzen.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{20}NO_4Cl$ .

Procente: C 60.44, H 5.49.  
Gef. » » 60.52, » 6.42.

Das aus angesäuerter, wässriger Lösung ausgefällte Platindoppelsalz krystallisirt aus sehr verdünntem Sprit in orangefarbenen Blättchen.

<sup>1)</sup> Auszug aus der Inaugural-Dissertation von Hans His: »Ueber einige Abkömmlinge des Links-Cocaïns«. Leipzig, Metzger & Wittig, 1894.

Analyse: Ber. für  $(C_{17}H_{20}NO_4Cl.HCl)_2.PtCl_4$ .

Procente: C 37.62, H 3.87, Pt 17.62.

Gef. » » 37.58, » 4.04, » 18.06.

Das Golddoppelsalz krystallisirt aus demselben Lösungsmittel in gelben, dünnen Blättchen.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{20}NO_4.HCl.AuCl_3$ .

Procente: Au 28.97.

Gef. » » 29.0.

Das jodwasserstoffsäure Salz entsteht auf Zugabe der Säure zum Alkaloid.

Meist ist dasselbe durch das dunkelgefärbte Perjodid verunreinigt, welches man durch Kochen der wässrigen Lösung, zweckmässig unter Zugabe von etwas Thierkohle, leicht entfernen kann.

Das Salz scheidet sich dann beim Erkalten ab und lässt sich aus Alkohol in durchsichtigen Lamellen vom Schmelzpunkt 196—197° erhalten.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{20}NO_4Cl.HJ$ .

Procente: J 27.28.

Gef. » » 27.25.

#### *o*-Chlorrechtscocaïn.

Giebt man zur Lösung von *R*-Ecgoninmethylester in Chloroform etwas mehr als die berechnete Menge *o*-Chlorbenzoylchlorid, so erwärmt sich die Flüssigkeit bald freiwillig. Zur Beendigung der Reaction erhitzt man die Masse unter Rückfluss circa 10 Minuten lang auf 165°, dunstet das Chloroform alsbald ab und löst den Rückstand in heissem Wasser auf. Um unverändertes Chlorbenzoylchlorid und Chlorbenzoesäure zu entfernen, extrahirt man zunächst die saure Flüssigkeit mit Aether und fällt nun mit Soda das *o*-Chlor-*R*-Cocaïn als Oel aus, welches leicht von Aether aufgenommen wird. Das so erhaltene syrupöse Rohproduct zeigt keine Neigung zum Krystallisiren; jedoch gelingt es leicht, das aus dem gereinigten, salzsauren Salz abgeschiedene Alkaloid zur Krystallisation zu bringen, es bildet compacte, weisse Krystalle.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{20}NO_4Cl$ .

Procente: C 60.44, H 5.94.

Gef. » » 60.59, » 6.53.

#### Salzsaures Salz.

Löst man das *o*-Chlor-*R*-Cocaïn in verdünnter Salzsäure auf, so erstarrt die Flüssigkeit beim Erkalten zum Krystallbrei des Chlorhydrats, welches beim Umkrystallisiren aus heissem Wasser in prismatischen, dünnen Blättchen erhalten wird, die bei 208° unter Zersetzung schmelzen.

Die Halogenbestimmung nach Carius ergab:

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{20}NO_4Cl.HCl$ .

Procente: Cl 18.99.

Gef. » » 18.97.

Bei der Salzsäurebestimmung, durch Ausfällen mit Silbernitrat, wurde erhalten:

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{20}NO_4Cl.HCl$ .

Procente: Cl 9.47.

Gef. » » 9.57.

#### Platindoppelsalz.

Aus heissem Wasser krystallisirt dasselbe in dendritenartigen Gebilden, die aus feinen Nadelchen bestehen, aus alkoholischer Salzsäure hingegen in orangegelben, verfilzten Nadeln. Es schmilzt unter Zersetzung bei 210—211°.

Analyse: Ber. für  $(C_{17}H_{20}NO_4Cl.HCl)_2.PtCl_4$ .

Procente: Pt 17.92.

Gef. » » 18.05.

#### Golddoppelsalz.

Dasselbe ist in Wasser kaum löslich und krystallisirt aus verdünnter, alkoholischer Lösung in gelben Nadeln oder Blättchen vom Schmp. 152°.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{20}NO_4Cl.HCl.AuCl_3$ .

Procente: Au 28.97.

Gef. » » 28.90.

#### *m*-Nitrococain, $C_{10}H_{16}NO_3.CO C_6H_4NO_2$ .

Man trägt allmählich bei einer zwischen 5 und 15° liegenden Temperatur 5 g fein gepulvertes Cocain in ein Gemisch von 30 ccm reiner Salpetersäure und der gleichen Menge concentrirter Schwefelsäure ein und lässt, um eine vollständige Nitrirung zu erreichen, das Gemisch noch etwa 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, giesst die Flüssigkeit dann auf Eis und fällt bei möglichst niedriger Temperatur das Nitrococain mit Ammoniak aus. Das Alkaloid wird in Aether aufgenommen und die Lösung mit Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt das Nitrococain als zähflüssiger Syrup, der beim Behandeln mit absolutem Alkohol erstarrt. Das Alkaloid krystallisirt aus Alkohol in grossen farblosen Prismen, die bei 76—77° schmelzen.

Da das Nitrococain beim Kochen mit concentrirter Salzsäure *m*-Nitrobenzoësäure abspaltet, so enthält es die Nitrogruppe in Meta-Stellung.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{20}N_2O_6$ .

Procente: C 58.62, H 5.75.

Gef. » » 59.30, » 6.07.

## Salzsaures Salz.

Dasselbe wurde aus dem Alkaloïd mit alkoholischer Salzsäure dargestellt und aus einem Gemisch von Alkohol und Essigäther umkrystallisirt.

Es bildet prismatische Nadelchen, die häufig zu Warzen vereint sind.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{20}N_2O_6 \cdot HCl$ .

Procente: Cl 9.23.

Gef. » » 9.46.

## Salpetersaures Salz.

Wenn man Nitrococain mit einer zur Lösung unzureichenden Menge verdünnter Salpetersäure behandelt und die Flüssigkeit im Exsiccator eindunstet, entsteht das Nitrat, welches sich aus Alkohol und Essigäther in weissen Nadeln vom Schmelzpunkt  $164^{\circ}$  abscheidet.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{20}N_2O_6 \cdot HNO_3$ .

Procente: N 10.22.

Gef. » » 10.49.

## Platindoppelsalz.

Es entsteht auf Zusatz von Platinchlorid zur sauren Lösung des Nitrococains, man krystallisirt es aus verdünntem Alkohol um, wobei glänzende, hellgelbe, viereckige Blättchen erhalten werden, die gegen  $237^{\circ}$  schmelzen, jedoch schon vorher erweichen.

Analyse: Ber. für  $(C_{17}H_{20}N_2O_6 \cdot HCl)_2PtCl_4$ .

Procente: Pt 17.59.

Gef. » » 17.49.

## Golddoppelsalz.

Aus Alkohol scheidet sich dasselbe in gelben Blättchen ab, die zwischen  $207.5$ — $208^{\circ}$  schmelzen.

*m*-Amidococain,  $C_{10}H_{16}NO_3 \cdot COC_6H_4 \cdot NH_2$ .

Das *m*-Nitrococain lässt sich mit concentrirter Salzsäure und Zinngranalien unter starker Erwärmung leicht reduciren. Die Flüssigkeit trübt sich dabei anfangs, nimmt allmählich eine breiartige Consistenz an und wird schliesslich wieder vollständig klar. Man verdünnt nun mit ziemlich viel Wasser, leitet Schwefelwasserstoff in die Lösung, entfernt das ausgefällte Schwefelzinn und trägt in die abgekühlte Flüssigkeit Kaliumcarbonat, und zwar in beträchtlichem Ueberschuss ein, was deshalb nothwendig ist, um das Amidococain, welches sonst vom Wasser zurückgehalten wird, möglichst vollständig auszusalzen. Man extrahirt nun wiederholt mit Aether und dunstet nach dem Trocknen mit kohlen-saurem Kali das Lösungsmittel ab,

wobei das Amidococain dann sofort in Krystallen hinterbleibt, denen nur eine geringe Menge syrupöser Flüssigkeit anhaftet. Aus Alkohol lässt es sich gut umkrystallisiren, es bildet farblose, compacte Krystalle und schmilzt bei 125°.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{22}NO_4$ .

Procente: C 64.17, H 6.92, N 8.8.

Gef. » » 64.25, » 7.23, » 9.38.

#### Dichlorhydrat.

Dasselbe entsteht als dicker Krystallbrei bei der Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf das Amidococain und scheidet sich beim Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol in durchsichtigen, prismatischen Täfelchen ab. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 227—228°.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HCl$ .

Procente: Cl 18.15.

Gef. » » 18.09.

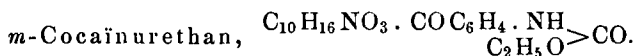
#### Dijodhydrat.

Beim Eindunsten der jodwasserstoffsäuren Lösung des Alkaloïds hinterbleibt das Salz als krystallinische Masse. Aus Sprit lässt es sich durch Zusatz von Essigäther als schwach gelb gefärbtes Pulver ausfällen, das bei 219° schmilzt.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HJ$ .

Proc.: J 44.25.

Gef. » » 44.43.



Wenn man Amidococain mit einem sehr geringen Ueberschuss von Chlorkohlensäureäthylester in Essigätherlösung durchschüttelt, so trübt sich die Flüssigkeit alsbald und es fällt ein weisser Niederschlag von salzsaurem Cocainurethan aus. Nach halbstündigem Schütteln ist die Reaction beendet. Giebt man Soda zur wässrigen Lösung des salzsauren Salzes, so scheidet sich das Urethan ab, welches sich mit Aether extrahiren lässt und nach dessen Verdunsten zunächst als farbloses Oel hinterbleibt, jedoch im Exsiccator alsbald zu einer weissen, leicht pulverisirbaren Masse erstarrt. Die Verbindung lässt sich aus verdünntem Alkohol in compacten Kryställchen vom Schmelzpunkt 143° erhalten.

Analyse: Ber. für  $C_{20}H_{26}N_2O_6$ .

Procente: C 61.53, H 6.66.

Gef. » » 61.22, » 6.63.

Das salzsaure Salz fällt auf Zusatz von ätherischer Salzsäure zur Aetherlösung des Urethans in weissen, ausserordentlich hygroskopischen Flocken aus.

**Bromwasserstoffsäures Salz.** Dunstet man das Cocainurethan mit Bromwasserstoffsäure ein, so erhält man das Salz als Oel,

welches sich in Methylalkohol leicht auflöst und auf Zusatz von Aether zunächst auch wieder ölig ausfällt, jedoch nach einiger Zeit krystallinisch erstarrt.

Analyse: Ber. für  $C_{20}H_{26}N_2O_6 \cdot HBr$ .

Procente: Br 16.98.

Gef. » » 17.23.

*m*-Oxycocain,  $C_{10}H_{16}NO_3 \cdot CO C_6H_4 OH$ .

Das Amidococain lässt sich in der Kälte mit der molecularen Menge Natriumnitrit in salzsaurer Lösung leicht diazotiren und giebt die Diazolösung sowohl mit alkalischen Phenollösungen als mit alkoholischen Lösungen der aromatischen Basen Farbstoffreactionen; so entsteht z. B. mit Dimethylanilin ein rother Farbstoff u. s. w.

Kocht man die verdünnte wässrige Lösung des Diazococains, bis die Stickstoffentwicklung aufhört, so erhält man das *m*-Oxycocain. Dasselbe fällt auf Zusatz von Soda in roth gefärbten, zusammengeballten Massen aus. Durch häufiges Extrahiren mit Aether geht das Oxycocain vollständig in Lösung und kann man dem Aetherextract färbende Beimengungen durch Schütteln mit Thierkohle leicht entziehen. Die zuvor mit Chlorcalcium entwässerte Lösung hinterlässt beim Verdunsten das Oxycocain als farbloses, alsbald erstarrendes Oel. Das Alkaloïd wird beim Umkrystallisiren aus Benzol in hübschen Blättchen vom Schmelzpunkt  $123^{\circ}$  erhalten. Es ist in Natronlauge löslich und scheidet sich beim Einleiten von Kohlensäure aus der alkalischen Lösung wieder ab.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{21}NO_5$ .

Procente: C 63.95, H 6.58.

Gef. » » 63.82, » 6.72.

Das salzsaure Salz fällt bei vorsichtigem Zusatz von ätherischer Salzsäure zur Aetherlösung des Oxycocains in weissen, undeutlichen, matten Kryställchen aus.

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{21}NO_5 \cdot HCl$ .

Procente: Cl 9.98.

Gef. » » 10.37.

Platindoppelsalz. Es wird beim Umkrystallisiren aus Wasser in orangefarbenen, gut ausgebildeten, prismatischen Blättchen erhalten.

Analyse: Ber. für  $(C_{17}H_{21}NO_5 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$ .

Procente: Pt 18.56.

Gef. » » 18.66.

Golddoppelsalz. Dasselbe scheidet sich aus heissem Wasser in gelben, undeutlichen Krystallen ab und schmilzt bei  $181-182^{\circ}$ .

Analyse: Ber. für  $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl \cdot AuCl_3$ .

Procente: Au 29.86.

Gef. » » 29.91.