

353. Alfred Einhorn und Edwin Stanton Faust: Ueber Rechtscocaïne, welche in der Benzoylgruppe substituirt sind.

[Mittheilung aus dem chem. Laboratorium der königl. Akademie der Wissenschaften zu München.]

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

Ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Darstellung zahlreicher im Benzoyl substituirt *R*-Cocaïne ist das *m*-Nitro-*R*-Cocaïn, welches durch Nitriren von *R*-Cocaïn leicht in grossen Mengen beschafft werden kann. Das Nitro-*R*-Cocaïn lässt sich nämlich leicht zum Amido-*R*-Cocaïn reduciren und bietet die Darstellung der Acylverbindungen der amidirten Alkaloïde nicht die geringste Schwierigkeit dar; so haben wir z. B. das Acetyl-, Benzoyl- und Benzolsulfamido-*R*-Cocaïn dargestellt. Ferner erhielten wir aus dem Amido-*R*-Cocaïn bei der Einwirkung von Chlorkohlensäureester das *R*-Cocaïnurethan; mittelst Cyansäure den *R*-Cocaïnarnstoff; mit Phenylsenföl den *R*-Cocaïnphenylthioarnstoff und bei der Reaction mit Schwefelkohlenstoff den Dicocaïnsulfarnstoff. Ferner gelangten wir mittelst der Diazoverbindung des Amido-*R*-Cocaïns zum *m*-Oxy-*R*-Cocaïn und zu einigen Cocaïnazofarbstoffen, von welchen besonders diejenigen mit Dimethylanilin, Diphenylamin und α -Naphtylamin untersucht wurden¹⁾.



Das *R*-Cocaïn lässt sich in derselben Weise nitriren wie das gewöhnliche Cocaïn, und verweisen wir auf die diesbezüglichen Angaben in der vorstehenden Abhandlung von Einhorn und His. Während das *m*-Nitro-*L*-Cocaïn krystallisirt, wurde dasjenige der *R*-Reihe nur als farbloser Syrup erhalten, selbst dann, als es unter Anwendung aller Vorsichtsmaassregeln aus dem durch mehrfaches Umkrystallisiren gereinigten bromwasserstoffsäuren Salz abgeschieden worden war. Dass das ölige Alkaloïd in der That eine einheitliche Verbindung ist, zeigen die gut krystallisirenden Salze und ferner der Umstand, dass beim Kochen des Alkaloïds mit concentrirter Salzsäure nur eine Nitrobenzoësäure und zwar *m*-Nitrobenzoësäure abgespalten wird.

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

Procente: C 58.62, H 5.74.

Gef. » » 58.86, » 6.20.

Fügt man alkoholische Salzsäure zum syrupösen Alkaloïd, so scheidet sich das Chlorhydrat als ein Brei blättriger Krystalle ab, die sich aus absolutem Alkohol umkrystallisiren lassen, in Wasser sehr leicht löslich sind und bei 196—197° schmelzen.

¹⁾ Auszug aus der Inaugural-Dissertation von Edwin Stanton Faust, München 1894, bei Val. Höfling.

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

Procente: Cl 9.23.

Gef. » » 9.20.

Das bromwasserstoffsäure Salz krystallisirt aus Wasser in Blättchen vom Schmelzpunkt 198—199°, welche Krystallwasser enthalten.

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

Procente: Br 18.64.

Gef. » » 18.70.

Das jodwasserstoffsäure Salz scheidet sich aus heisser, wässriger Lösung in schwach gelbgefärbten Blättchen vom Schmelzpunkt 205—206° ab.

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

Procente: J 26.68.

Gef. » » 26.80.

Das Nitrat entsteht beim Eindunsten der neutralen salpetersäuren Lösung des Alkaloïds im Exsiccator. Es bildet, aus Wasser umkrystallisirt, weisse Blättchen vom Schmelzpunkt 169°.

Das Golddoppelsalz fällt aus wässriger Lösung sofort aus und erscheint beim Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol in gelben, glänzenden Kryställchen vom Schmelzpunkt 163°.

Analyse: Ber. für $C_{17}H_{20}N_2O_6 \cdot HCl \cdot AuCl_3$.

Procente: Au 28.63.

Gef. » » 28.50.

Das Platindoppelsalz wird in wässriger Lösung in Form eines braungelben Niederschlags erhalten. Aus verdünntem Alkohol krystallisirt es in feinen, federartig gruppirten Nadelchen, die bei 232° schmelzen und sich dabei schwärzen.

m-Amido-*R*-Cocaïn, $C_{19}H_{16}NO_3 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$.

Durch Reduction des *m*-Nitro-*R*-Cocaïns mit Zinn und Salzsäure lässt sich dasselbe nicht nur genau in derselben Weise in die Amido-Verbindung überführen, wie es von Einhorn und His in der vorhergehenden Abhandlung beim *m*-Nitro-Cocaïn beschrieben wurde, sondern das Reductionsproduct lässt sich auch genau so, wie es dort beschrieben wurde, isoliren. Die Ausbeuten an Amido-*R*-Cocaïn, welches sich aus der ätherischen Lösung sofort krystallinisch abscheidet, betragen 50 bis 70 pCt. des angewandten Nitro-*R*-Cocaïns. Man krystallisirt das Alkaloïd am besten aus verdünntem Alkohol um, wobei es in grossen, farblosen Krystallen, anscheinend Tetraëdern, zum Theil jedoch auch in feinen Nadeln, die zu warzigen Aggregaten vereinigt sind, erhalten wird. Es schmilzt bei 116—117°.

Analyse: Ber. für $C_{17}H_{22}N_2O_4$.

Procente: C 64.15, H 6.92, N 8.80.

Gef. » » 64.00, » 6.94, » 9.01.

Das Dichlorhydrat, welches in den meisten Solventien ausserordentlich leicht löslich ist, wird zweckmässig aus der ätherischen Lösung des Alkaloids mit trockenem Salzsäuregas in weissen Flocken ausgefällt, die man möglichst schnell abfiltrirt und so lange im Exsiccator verweilen lässt, bis jede Spur von Aether und Salzsäure entfernt ist; andernfalls zerfliesst das Salz durch Anziehen von Wasser sehr schnell.

Das nicht weiter umkrystallisirte Salz schmilzt bei 208—209° und ist sofort rein.

Analyse: Ber. für $C_{17}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$.

Procente: Cl 18.15.

Gef. » » 17.99.

Das aus wässriger Lösung des Dichlorhydrats ausgefällte Gold-doppelsalz krystallisirt aus Wasser, dem einige Tropfen Alkohol zugesetzt sind, in kleinen, gelben, glänzenden Kryställchen, die sich schon bei 98° unter Schwarzfärbung zersetzen. Das Salz enthält ein Molekül Krystallwasser, welches beim Trocknen über Schwefelsäure leicht abgegeben wird.

Analyse: Ber. für $C_{17}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 2AuCl_3 + H_2O$.

Procente: Au 38.70.

Gef. » » 38.54.

m-Amido-*R*-Cocaïniodmethylat.

Lässt man bei gewöhnlicher Temperatur überschüssiges Jodmethyl auf Amido-*R*-Cocaïn in alkoholischer Lösung einwirken, so krystallisirt in 24 Stunden das Jodmethylat als weisse Verbindung in winzigen Kryställchen vom Schmelzpunkt 197—198° aus.

Analyse: Ber. für $C_{17}H_{22}N_2O_4 \cdot CH_3J$.

Procente: C 46.95, H 5.43, J 27.60.

Gef. » » 46.42, » 5.99, » 27.96.

Acetyl-*m*-Amido-*R*-Cocaïn, $C_{10}H_{16}NO_3 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3$.

Wird zu einer Lösung von 2 g Amido-*R*-Cocaïn in Essigäther tropfenweise unter beständigem Schütteln eine Auflösung von 0.49 g Acetylchlorid in Essigäther gegeben, so scheidet sich das salzsaure Salz des Acetyl-*m*-Amido-*R*-Cocaïns in Flocken ab. Nach dem Abfiltriren und Auswaschen mit Essigäther wird es getrocknet und ist dann sofort rein. In Wasser und Alkohol ist dasselbe leicht löslich und fällt auf Zusatz von Ligroïn zur alkoholischen Lösung in kleinen Blättchen aus, die bei 196—197° schmelzen.

Analyse: Ber. für $C_{19}H_{24}N_2O_5 \cdot HCl$.

Procente: Cl 8.95.

Gef. » » 8.91.

Auf Zusatz von Soda zur wässrigen Lösung des salzsauren Salzes scheidet sich das Acetyl-*m*-Amido-*R*-Cocaïn ab, welches mit Aether

extrahirt wird und beim Verdunsten desselben als schwach gelbgefärbtes Oel hinterbleibt, jedoch bei längerem Stehen fest erhalten werden kann. Beim Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol setzt sich das feste Alkaloid bei Sommertemperatur stets wieder ölförmig ab, jedoch erstarrt es nach einiger Zeit auch wieder krystallinisch und schmilzt dann bei 44—45°.

Analyse: Ber. für $C_{19}H_{24}N_2O_5$.

Procente: C 63.33, H 6.66, N 7.77.

Gef. » » 63.49, » 6.81, » 7.64.

Benzoyl-*m*-Amido-*R*-Cocain,

$C_{10}H_{16}NO_3 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5$.

Dasselbe wurde in Form des salzsauren Salzes unter Anwendung von Benzoylchlorid genau so wie die Acetylverbindung dargestellt. Das salzsaure Benzoyl-*m*-Amido-*R*-Cocain lässt sich aus Wasser und aus Spirit umkrystallisiren. Aus letzterem Lösungsmittel scheidet es sich in feinen Nadelchen vom Schmelzpunkt 216—217° ab.

Analyse: Ber. für $C_{24}H_{26}N_2O_5 \cdot HCl$.

Procente: C 62.81, H 5.88, N 6.10, Cl 7.74.

Gef. » » 62.84, » 5.94, » 6.11, » 7.75.

Das aus dem Chlorhydrat in Freiheit gesetzte Benzoyl-*m*-Amido-*R*-Cocain wurde in Form eines farblosen Syrups erhalten, der nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Durch Krystallisationsfähigkeit ausgezeichnet ist das schwer lösliche Nitrat, welches sich aus heissem Wasser in prachtvollen, seidenglänzenden Blättchen abscheidet.

m-Benzolsulfamido-*R*-Cocain,

$C_{10}H_{16}NO_3 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot O_2S \cdot C_6H_5$.

Auch das salzsaure Salz dieses Alkaloids kann wie die vorhergehenden acylirten Amido-*R*-Cocaine durch Zusammenbringen der Componenten in Essigätherlösung erhalten werden; da dasselbe jedoch in Essigäther leicht löslich ist, so scheidet es sich nicht direct ab. Es ist vortheilhaft, möglichst concentrirte Essigätherlösungen von Amidococain und Benzolsulfochlorid zu verwenden und das entstandene Salz hernach mit Aether auszufällen. Es kann durch Umkrystallisiren aus einem Gemisch von Alkohol und Ligroin gereinigt werden und bildet kleine, gelbliche Kryställchen, welche in Wasser ziemlich schwer löslich sind.

Analyse: Ber. für $C_{23}H_{26}N_2O_6S \cdot HCl$.

Procente: Cl 7.17.

Gef. » » 6.96.

Die freie Base lässt sich aus dem salzsauren Salz mit Soda abscheiden. Zur Darstellung grösserer Mengen derselben haben wir es

zweckmässig gefunden, *m*-Amido-*R*-Cocaïn mit einem Ueberschuss von Benzolsulfochlorid 2—3 Stunden im Oelbad auf 115° zu erhitzen. Zur Isolirung des Alkaloids wurde die erkaltete Reactionsmasse mit Soda übergossen und nach einigen Stunden mit Aether extrahirt. Beim Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt das Benzolsulfamido-*R*-Cocaïn zunächst als zähflüssige Masse, die jedoch bald, besonders durch Reiben, fest wird und sich dann beim Umkrystallisiren aus Aether oder verdünntem Alkohol in kleinen, gelblichen Blättchen vom Schmelzpunkt 69° abscheidet.

Analyse: Ber. für $C_{23}H_{26}N_2O_6S$.

Procente: C 60.26, H 5.67, N 6.11, S 6.98.
Gef. » » 60.39, » 5.80, » 6.42, » 7.26.

R-Cocaïn-Urethan, $C_{10}H_{16}NO_3 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO_2C_2H_5$.

Wenn man moleculare Mengen *m*-Amido-*R*-Cocaïn und Chlorkohlensäureester in Essigäther zusammenbringt, so scheidet sich sofort das salzsaure Salz des *R*-Cocaïnurethans als weisser Niederschlag ab. Bei der Reaction ist ein Ueberschuss von Chlorkohlensäureester zu vermeiden, weil sonst das Salz leicht verschmiert. Aus absoluter alkoholischer Lösung kann dasselbe durch Zusatz von Aceton oder Aether ausgefällt werden. Man erhält es dann als weisses, krystallinisches Pulver, welches bei 214° unter Zersetzung schmilzt.

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

Procente: Cl 8.32.

Gef. » » 8.11.

Auf Zusatz von Soda zur wässrigen Lösung des Salzes scheidet sich das *R*-Cocaïnurethan ab, welches dann in Aether aufgenommen wird und nach dem Verdunsten des letzteren als farbloses Oel zurückbleibt; dasselbe kann jedoch zur Krystallisation gebracht werden. Zur Reinigung wird das *R*-Cocaïnurethan aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt. Es bildet prismatische Nadeln und schmilzt bei 100 bis 101°.

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

Procente: C 61.53, H 6.66, N 7.17.

Gef. » » 61.06, » 6.79, » 7.16.

R-Cocaïn-Harnstoff, $C_{10}H_{16}NO_3 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$.

Fügt man zu einer wässrigen Lösung von salzsaurem Amido-*R*-Cocaïn die moleculare Menge Kaliumcyanat, so lagert sich in 2—3 Tagen das cyansaure Amido-*R*-Cocaïn vollständig in den *R*-Cocaïn Harnstoff um. Zur Isolirung desselben wird mit Soda alkalisch gemacht und hernach mit Aether extrahirt. Beim Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleiben winzige, schuppige Kryställchen, die man zur Reinigung nochmals aus Aether umkrystallisirt; sie schmelzen bei 72°.

Analyse: Ber. für $C_{18}H_{23}N_3O_5$.

Procente: C 59.83, H 6.37, N 11.63.

Gef. » » 59.67, » 6.50, » 11.84.

Beim Einleiten von Salzsäuregas in die ätherische Lösung des *R*-Cocainharnstoffs fällt das salzsaure Salz in Flocken aus; das so erhaltene Salz war sofort rein. Es ist in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich und schmilzt bei 135°.

Analyse: Ber. für $C_{18}H_{23}N_3O_5 \cdot HCl$.

Procente: Cl 8.93.

Gef. » » 9.04.

R-Cocainphenylthioharnstoff, $C_{10}H_{16}NO_3 \cdot CO \cdot \begin{matrix} C_6H_4 \cdot NH \\ C_6H_5 \cdot NH \end{matrix} > CS$.

Dieses schwefelhaltige *R*-Cocainderivat wird erhalten, wenn man *R*-Amidococain und Phenylsenföls in molecularen Mengen etwa 3 Stunden im Wasserbad erwärmt. Das meist röthlich gefärbte, beim Abkühlen erstarrende Reactionsproduct wird zur Entfernung unveränderten Phenylsenföls zunächst mit Aether ausgewaschen und dann aus absolutem Alkohol umkrystallisirt. Der *R*-Cocainphenylthioharnstoff besteht aus mikroskopischen Kryställchen, welche ein noch etwas grau gefärbtes Pulver darstellen und nach vorhergehendem Sintern bei circa 190—193° schmelzen.

Analyse: Ber. für $C_{24}H_{27}N_3O_4S$.

Procente: C 63.57, H 5.96, N 9.27, Cl 7.06.

Gef. » » 63.85, » 6.04, » 9.44, » 7.18.

Auffallender Weise gelang es nicht, Salze des *R*-Cocainphenylthioharnstoffs darzustellen.

Di-*R*-Cocainharnstoff, $(C_{10}H_{16}NO_3 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot NH)_2 : CS$.

Diese Verbindung bildet sich unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff bei der Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf *R*-Amidococain.

Man löst Amido-*R*-Cocain in der eben ausreichenden Menge absoluten Alkohols, fügt Schwefelkohlenstoff im Ueberschuss hinzu und kocht nun 12—15 Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad. Nach dieser Zeit dunstet man die Flüssigkeit ein; dabei hinterbleibt eine zähflüssige Masse, die zumal beim Reiben fest wird. Man löst dieselbe in absolutem Alkohol in der Wärme auf und fügt einige Tropfen Wasser hinzu. Beim Erkalten scheidet sich nun der Di-*R*-Cocain-sulfharnstoff als feines, gelblich gefärbtes Pulver ab, welches unter vorherigem Erweichen bei 63° schmilzt. Auch dieses Thioharnstoffderivat vermag weder mit Mineral- noch mit organischen Säuren Salze zu bilden.

Analyse: Ber. für $C_{35}H_{42}N_4O_8S$.

Procente: C 61.94, H 6.19, N 8.25, S 4.71.

Gef. » » 62.07, » 6.29, » 8.38, » 4.78.

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

Löst man Amido-*R*-Cocaïn in der für 3 Moleküle berechneten Menge verdünnter Salzsäure auf und fügt unter Abkühlen vorsichtig die moleculare Menge Natriumnitrit hinzu, so bildet sich das salzsaure Diazo-*R*-Cocaïnchlorid.

Beim vorsichtigen Erhitzen der wässrigen Lösung entweicht der Stickstoff, die Flüssigkeit färbt sich dunkelroth und enthält nun salzsaures *m*-Oxy-*R*-Cocaïn, welches man durch Zusatz von Kaliumcarbonat ausfällt und in Aether aufnimmt. Der durch Verunreinigungen dunkelroth gefärbte Extract wird wiederholt mit Thierkohle behandelt und schliesslich der Aether vom *R*-Oxycocaïn abdestillirt.

Das Alkaloid hinterbleibt in Form eines gelblich gefärbten Oels, welches allmählich krystallinisch erstarrt und sich aus Benzol und noch besser aus verdünntem Alkohol in radial gruppirten Prismen vom Schmp. 82° abscheidet.

Analyse: Ber. für $C_{17}H_{21}NO_5$.

Procente: C 63.94, H 6.58, N 4.38.

Gef. » » 64.10, » 6.68, » 4.53.

Entsprechend seiner Phenolnatur, löst sich das *R*-Oxycocaïn in Natronlauge auf und wird aus dieser Lösung durch Kohlensäure wieder ausgefällt.

Beim Einleiten von trockenem Salzsäuregas in die ätherische Lösung des *R*-Oxycocaïns entsteht das Chlorhydrat, welches sich aus wenig absolutem Alkohol und Ligroin umkrystallisiren lässt. Es bildet kleine, weisse Kryställchen, welche unter Zersetzung bei 201° schmelzen, jedoch schon vorher erweichen.

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

Procente: Cl 9.98.

Gef. » » 9.99.

R-Cocaïnazodimethylanilin,

$C_{10}H_{16}NO_3 \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot N : N \cdot C_6H_4 \cdot N(CH_3)_2$.

Giebt man zu einer stark abgekühlten Diazo-*R*-Cocaïnlösung die moleculare Menge Dimethylanilin, so färbt sich die Flüssigkeit violett. Fügt man nach einiger Zeit Eisessig und Natriumacetat hinzu, so scheidet sich in Flocken ein rother Farbstoff, das *R*-Cocaïnazodimethylanilin ab. Derselbe krystallisirt aus Alkohol in ziegelrothen Blättchen vom Schmp. 220° .

Analyse: Ber. für $C_{25}H_{30}N_4O_4$.

Procente: C 66.66, H 6.66, N 12.44.

Gef. » » 66.42, » 6.82, » 12.54.

Das salzsaure Salz des Farbstoffs, welches sich zweckmässig unter Anwendung von alkoholischer Salzsäure darstellen lässt, löst sich in Wasser mit tief blau-violetter Farbe auf.

R-Cocaïnazodiphenylamin,



Dieser Farbstoff bildet sich, wenn man die moleculare Menge einer alkoholischen Diphenylaminlösung in die abgekühlte Diazo-*R*-Cocaïnchloridlösung einträgt. Nach einiger Zeit scheidet er sich fast vollständig ab und wird dann beim Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol in dunkelrothen Blättchen vom Schmp. 172—173⁰ erhalten.

Analyse: Ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$.

Procente: C 69.87, H 6.02, N 11.24.

Gef. » » 69.66, » 6.24, » 11.31.

Der Farbstoff löst sich in alkoholischer und concentrirter wässriger Salzsäure auf, jedoch gelingt es nicht, das salzsaure Salz zu isoliren, da dasselbe sehr leicht in die Componenten zerfällt.

R-Cocaïnazo- α -Naphthylamin,



Auf Zusatz der molecularen Menge einer alkoholischen α -Naphthylaminlösung zur gut gekühlten Lösung des Diazo-*R*-Cocaïnchlorids bildet sich eine tief violett gefärbte Flüssigkeit, aus welcher sich nach dem Verdünnen mit Wasser durch viel essigsaures Natrium der Farbstoff in rothen Flocken ausfällen lässt. Da es weder gelang, den Farbstoff selbst noch seine Salze umzukrystallisiren, blieb uns nichts anderes übrig, als den rohen Farbstoff, nachdem er zwar mit Wasser gründlich ausgewaschen und getrocknet worden war, direct zu analysiren.

Analyse: Ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$.

Procente: C 68.64, H 5.93, N 11.86.

Gef. » » 68.94, » 5.58, » 12.14.

Der Farbstoff wird von Säuren sehr leicht aufgenommen und sind die Salze, so weit wir sie untersucht haben, alle ausserordentlich leicht löslich. Das salzsaure Salz wurde mit alkoholischer Salzsäure dargestellt; seine wässrige Lösung ist violett gefärbt.