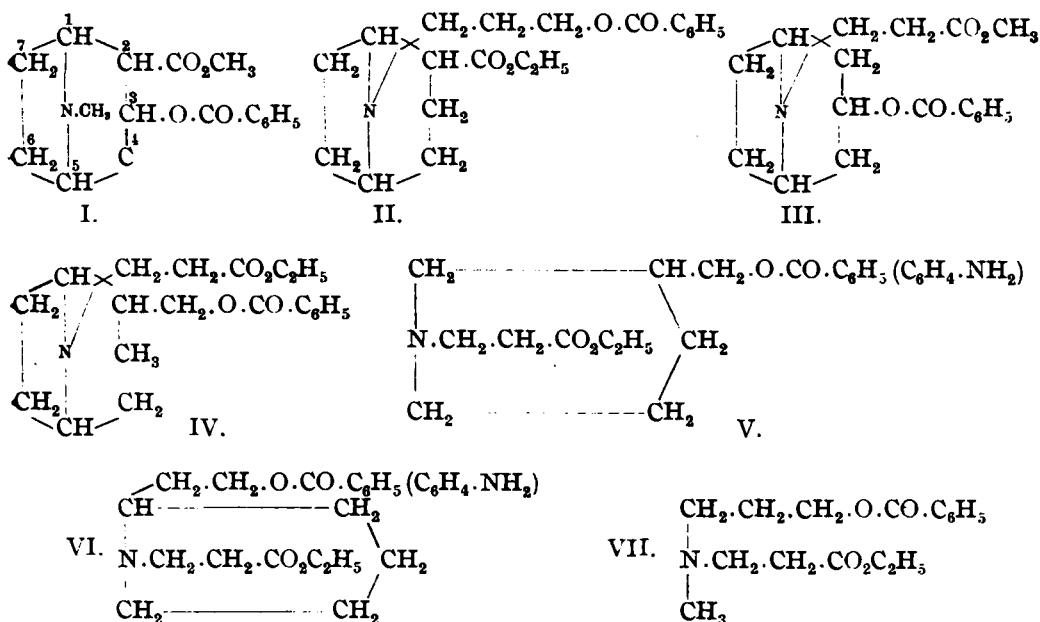


176. Julius v. Braun: Umformungen des Cocains (II. Mitteil.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 4. April 1932.)

Vor einer Reihe von Jahren¹⁾ habe ich, in Anschluß an einige Beobachtungen beim Morphin, die Frage zu untersuchen begonnen, welche Änderungen in der pharmakologischen Wirkung des Cocains (I) wohl zu Tage treten werden, wenn man sein Molekül solchen Umformungen unterwerfen wird, daß unter Beibehaltung des Doppelringes, der drei funktionellen Gruppen (tertiärer N, benzoyleiertes OH und CO₂R) und der Entfernung der zwei O-haltigen Gruppen vom N, die Fixierung dieser Gruppen im Molekül in anderer Weise als beim Cocain selber erfolgt. Von den verschiedenen, theoretisch möglichen Umformungen wurde damals zunächst die gewählt, die in Formel II zum Ausdruck kommt: das Carboxyl hat darin seinen alten Platz behalten, und nur das benzoyleierte Hydroxyl ist aus dem Ring heraus γ -ständig zum N in eine am N befindliche offene Seitenkette verlegt worden. Es hatte sich gezeigt, daß II im ganzen sich noch pharmakologisch wie Cocain verhält.

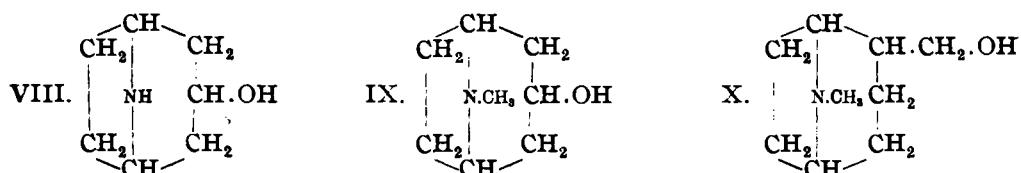


Die nächste, daraufhin angestrebte Umformung sollte darin bestehen, daß das benzoyleierte Hydroxyl auf seinem Platz im Cocain-Molekül belassen, das Carboxyl dagegen aus dem Ring entfernt und in einer am N befindlichen offenen Seitenkette, β -ständig zum N verankert wird. Das Ziel hat sich leider bisher nicht erreichen lassen: sowohl die Oxydation des Tropins nach Merling²⁾ als auch seine Entmethylierung nach der kürzlich von mir ausgearbeiteten Methode³⁾ — Kochen mit organischen Säuren —, lieferten das

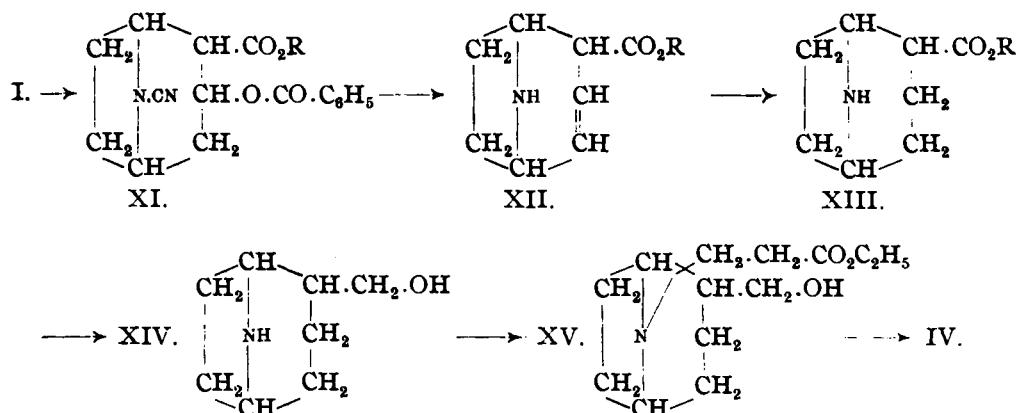
¹⁾ B. 51, 235 [1918].²⁾ A. 216, 329 [1883].³⁾ B. 64, 1864 [1931].

Nor-tropin (VIII) in einer viel zu geringen Ausbeute, als daß man es zum Ausgangspunkt für die Gewinnung von III hätte nehmen können.

Es war daher notwendig, die Marschroute etwas zu ändern, und ich entschloß mich, unter Berücksichtigung der früher gefundenen Tatsache⁴⁾, daß die O-Ester des Homo-tropins (X) pharmakologisch weitgehende Ähnlichkeit mit denen des Tropins (IX) zeigen, vom Nor-tropin zum vor-



aussichtlich leichter gewinnbaren Nor-homotropin (XIV) überzugehen. Auf diesem Wege hat sich das Ziel dann auch erreichen lassen. Vom Cocain ausgehend, konnte über die durch die erste Untersuchung bekannten Zwischenglieder XI, XII und XIII das Nor-homotropin (XIV) in genügender Menge gewonnen werden, um es weiter über XV in IV zu verwandeln:

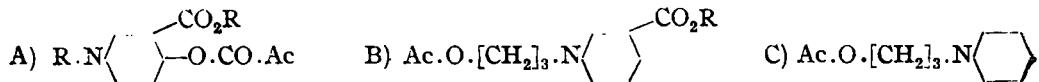


Seine pharmakologische Untersuchung, die ich Hrn. Prof. W. Heubner verdanke, bereitete zunächst eine Überraschung: im Gegensatz zu III zeigte die Verbindung überhaupt kaum noch eine Analogie mit dem Cocain, ihre anästhesierende Wirkung war minimal. Interessant ist aber, daß hier keine analogielose Erscheinung vorliegt, vielmehr sich die Verhältnisse wiederholen, wenn wir vom bicyclischen Tropan- zum monocyclischen Piperidin-Skelett übergehen. Es ist in den letzten Jahren gezeigt worden, daß die anästhetische Wirkung von Verbindungen vom Typus A genau so beim Entfernen von CO₂R aus dem Molekül abnimmt⁵⁾, wie beim Cocain,

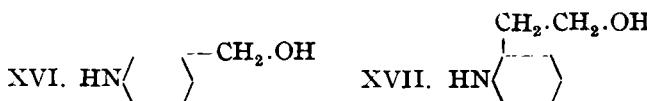
⁴⁾ B. 51, 235 [1918].

⁵⁾ N. W. Bolgard u. S. W. Mc. Elvain, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 922 [1929].

wenn es in Tropa-cocain übergeht, und daß umgekehrt Verbindungen vom Typus B ebenso gegenüber Verbindungen vom Typus C schwächer sind⁶⁾,



wie II gegenüber dem carboxäthyl-freien γ -Benzoyl-oxypropyl-nortropan⁷⁾. Diese Analogie zwischen der bicyclischen und monocyclischen Reihe gilt auch für den Typus X und IV. Wie die stark anästhetisch wirksamen *O*-Acylester des Homo-tropins beim Ersatz von CH_3 am N durch $CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2C_2H_5$ fast unwirksam werden, so werden, wie sich zeigte, die Acylester der am N methylierten Alkamine XVI und XVII, die sehr erhebliche Anästhesie



zeigen⁸⁾, zu äußerst schwach wirksamen Verbindungen, wenn CH_3 am N durch $-CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2C_2H_5$ ersetzt wird (V und VI). Diese eigenartige, so stark schwächende Wirkung der in einer offenen Kette gebundenen Carboxäthylgruppe zeigt sich endlich auch bei Abwesenheit der Ringstruktur. Derschon von Mc. Elvain⁹⁾ dargestellte Ester $CH_3 \cdot N(CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2C_2H_5$, den ich auf etwas abweichendem Wege gewann, zeigte bei einer Nachprüfung, daß ihm in der Tat fast jede Wirkung in anästhetischer Richtung abgeht, im Gegensatz zur Benzoylverbindung $(CH_3)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5$ ¹⁰⁾ und anderen Stoffen vom Novocain-Typus. Es ist sehr bemerkenswert, wie gleichmäßig sich der Baustein $CO_2R \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N <$ überall in seiner Wirkung, ohne Rücksicht auf die mehr oder weniger komplizierten, übrigen, strukturellen Momente des Moleküls, bemerkbar macht, wie stark er anästhetische Wirkungen dämpft. Aus dem Verhalten von IV kann geschlossen werden, daß gerade dieser Baustein und nicht etwa, wie es Mc. Elvain für VII angenommen hatte¹¹⁾, die Abwesenheit von asymmetrischen C-Atomen, die für VII charakteristisch ist, dieses Verhalten bedingt.

Beschreibung der Versuche.

(mitbearbeitet von R. Michaelis und K. Weißbach).

Bezüglich des Cocains sei bemerkt, daß es sich im Hochvakuum destillieren läßt ($Sdp_{0,1} 187-188^\circ$), daß aber seine spezif. Drehung dabei von -15.8° auf -13° (in Chloroform) sinkt; der Schmp. bleibt unverändert. Bezüglich des Cyan-norcocains (XI) sei nachgetragen, daß seine spezif. Drehung (in $CHCl_3$) -22.77° beträgt. Der daraus über den Nor-ecgonidin-

⁶⁾ O. A. Barnes u. R. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **49**, 1307 [1927].

⁷⁾ J. v. Braun u. K. Räth, B. **53**, 601 [1920].

⁸⁾ L. T. Sandborn u. C. S. Marvel, Journ. Amer. chem. Soc. **50**, 563 [1928]; C. S. Marvel u. R. S. Shelton, Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 915 [1929].

⁹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **46**, 1721 [1924].

¹⁰⁾ J. v. Braun, O. Braunsdorf u. K. Räth, B. **55**, 1666 [1922].

¹¹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **46**, 1721 [1924].

ester XII durch dessen katalytische Hydrierung gewonnene Dihydro-ecgonidin-ester (XIII) vom Sdp.₁₂ 130—132°, der besonders durch das Chloroaurat vom Schmp. 133° charakterisiert ist, wurde mit überschüssigem Natrium in absolut. Alkohol reduziert, die Lösung schwach salzsauer gemacht, von Alkohol befreit, eingeengt, mit Alkali übersättigt und das

Nor-homotropin (XIV),

das als schwach gelbliches, schwer in Äther gehendes Öl abgeschieden wurde, 4-mal mit einem Gemisch von Äther-Benzol ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat ging das neue Alkamin als farblose, etwas zähe Flüssigkeit ohne wesentlichen Vor- und Nachlauf unter 12 mm bei 154—156° über. Ausbeute 63%.

0.1376 g Sbst.: 0.3434 g CO₂, 0.1276 g H₂O.

C₈H₁₅ON. Ber. C 68.09, H 10.64. Gef. C 68.08, H 10.62.

$$[\alpha]_D^{10} = +1.2^0 \times 1.0178 / 0.5 \times 0.2011 \times 0.8167 = +18.59^0 \text{ (in C}_2\text{H}_5\text{OH).}$$

Im Gegensatz zu XIII fällt das Golddoppelsalz erst in etwas konzentrierterer Lösung und zwar sofort fest aus; Schmp. 220°. Das Platindoppelsalz scheidet sich beim Eindunsten der Lösung im Exsiccator in orangefarbenen Kräckchen vom Zers.-Pkt. 230° ab; das Pikrat erhält man in Äther als ölige, beim Reiben schnell fest werdende Fällung; der Schmp. liegt nach dem Umlösen aus Alkohol bei 180°.

Die Konfiguration an dem die CH₂.OH-Gruppe tragenden C-Atom dürfte nicht der von XIII entsprechen, vielmehr dürfte, wie beim Übergang von Ecgonidin zum Hydro-ecgonidin mit Na + C₆H₁₁.OH nach Willstätter¹²⁾ oder von Hydro-ecgonidin-ester zum Homotropin mit Na + C₂H₅.OH nach J. v. Braun und E. Müller¹³⁾, an diesem C-Atom eine sterische Umlagerung stattgefunden haben, so daß XIV und XV einander in der Konfiguration entsprechen. Es ist allerdings noch nicht völlig klar, ob XIV mit der spezif. Drehung von +18.59° trotz des einheitlichen Charakters seiner Salze bereits sterisch ganz einheitlich ist: nach wochenlangem Stehen beginnt nämlich das Alkamin zu krystallisieren, ohne daß es uns freilich gelungen wäre, die Krystallisation stark zu fördern.

Um die Frage zu klären, wurde XIV auch noch auf einem zweiten Wege, durch direkte Natrium-Alkohol-Reduktion von XII, dargestellt und in dem gebildeten, fast reinen Alkamin der letzte Rest der Doppelbindungen (etwa 5%) mit Pd + H₂ beseitigt. Das Endprodukt ergab dieselben Salze und zeigte eine kaum höhere spezif. Drehung (+18.8°). Beide Präparate wird man also vorläufig als sterisch annähernd einheitlich anzusprechen haben.

Eine intramolekulare Verknüpfung zwischen dem N und dem C-Atom der CH₂.OH-Gruppe in XIV hat sich nicht erreichen lassen: bei mehrstündigem Erhitzen mit rauchender BrH auf 110° geht XIV in ein festes, etwas hygrokopisches Bromhydrat der ihm entsprechenden Br-Base über; erwärmt man mit Alkali, so erhält man lediglich ein hochmolekulares, durch Aufeinanderwirken einer Zahl von Molekülen gebildetes Produkt.

2-Oxymethyl-nortropyl-β-propionsäure-äthylester (XV).

Die Umsetzung des Nor-homotropins mit β-Jod-propionsäure-ester zu XV verläuft mit schlechter Ausbeute. Man läßt 2 Mol. Alkamin und 1 Mol. Ester in der etwa 2½-fachen Menge trocknen Benzols 2 Tage

¹²⁾ B. 30, 702 [1897].

¹³⁾ I. c.

bei Raum-Temperatur stehen, verdünnt mit Äther, gießt von der dickölichen Fällung ab, verröhrt diese noch mehrmals mit Äther und fraktioniert den Inhalt des Benzol-Äthers. Unter 0.3 mm erhält man, nachdem kurz über 100° Nor-homotropin abdestilliert ist, bei 140—145° in einer Ausbeute von nur 20 % eine Fraktion, die dünflüssiger als XIV ist, und die durch sorgfältiges Fraktionieren kleine Mengen des darin noch enthaltenen Alkamins XIV zu entfernen gestattet. Die Verbindung ist schwach linksdrehend.

0.1517 g Sbst.: 8.2 ccm N (18°, 754 mm).

$C_{13}H_{23}O_3N$. Ber. N 5.80. Gef. N 6.18.

Das Pikrat ist ölig, das Platinsalz bleibt beim Eindunsten der Lösung im Exsiccator auch ölig zurück, das Goldsalz dagegen ist fest und schmilzt bei 98—101°.

Setzt man den basischen Oxy-ester bei 40—50° in Chloroform mit Benzoylchlorid (1 Mol.) um und fällt mit Äther, so scheidet sich das Chlorhydrat von IV als ein auch nach längeren Abköhlen nicht krystallisierendes Öl ab, dessen Pt- und Au-Salz auch dickölig sind. Es wurde, nachdem eine Chlor-Bestimmung seine fast völlige Reinheit erwiesen hatte, zur pharmakologischen Prüfung, die seine Indifferenz erwies, benutzt.

3-Oxymethyl-piperidyl- β -propionsäure-äthylester.

Aus dem β -Piperidyl-carbinol (XVI)¹⁴⁾ und β -Jod-propionsäure-ester erhält man in der vorhin beschriebenen Weise den basischen Oxy-ester mit 38 % Ausbeute als fast farbloses Öl vom Sdp._{0.3} 146—148°.

0.1132 g Sbst.: 0.2552 g CO₂, 0.1008 g H₂O. — 0.1350 g Sbst.: 8.2 ccm N (21°, 754 mm).

$C_{11}H_{21}O_3N$. Ber. C 61.47, H 9.97, N 6.53. Gef. C 61.32, H 9.84, N 6.98.

Die Salze sind ölig, dagegen ist das mit Benzoylchlorid entstehende Chlorhydrat der Benzoylverbindung V fest und schmilzt, nach dem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol, bei 187°.

0.1181 g Sbst.: 0.2624 g CO₂, 0.0798 g H₂O. — 0.1196 g Sbst.: 4.15 ccm N (20°, 749 mm). — 0.2109 g Sbst.: 0.0857 g AgCl.

$C_{18}H_{28}O_4NCl$. Ber. C 60.74, H 7.37, N 3.93, Cl 9.97.

Gef., 60.60, .. 7.56, .. 3.98, .. 10.05.

Fest lässt sich auch mit *p*-Nitro-benzoylchlorid sein *p*-Nitroderivat erhalten, das nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 164° schmilzt ($C_{18}H_{26}O_4N_2Cl$. Ber. N 6.99. Gef. N 7.19) und nach vorsichtiger Behandlung mit SnCl₂ und Ausfällen mit NaOH die dickölige *p*-Amino-benzoylverbindung (V) liefert. Ihr mit ätherischer HCl gewonnenes Dichlorhydrat ist sehr hygroskopisch, kann aber fest gewonnen werden. Schmp. 96°.

0.1230 g Sbst.: 0.0844 g AgCl.

$C_{18}H_{28}O_4N_2Cl_2$. Ber. Cl 17.42. Gef. Cl 16.98.

Beide Acylderivate des Oxymethyl-piperidyl-propionsäure-esters besitzen nur sehr schwache anästhesierende Eigenschaften.

α -Oxyäthyl-piperidyl- β -propionsäure-äthylester.

α -Pipecolyl-alkin¹⁵⁾ (XVII) und β -Jod-propionsäure-ester lieferten mit gleichfalls 38 % d. Th. den in der Überschrift genannten Ester

¹⁴⁾ Bezüglich der Darstellung s. Sandborn u. Marvel, I. c.

¹⁵⁾ Bezuglich der Darstellung vergl. Marvel u. Shelton, I. c.

als fast farbloses, unter 0.2 mm bei 145—147° siedendes Öl, dessen Salze ölig sind.

0.1110 g Sbst.: 0.2550 g CO₂, 0.1016 g H₂O. — 0.1468 g Sbst.: 8.10 ccm N (25°, 764 mm).



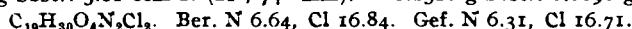
Mit Benzoylchlorid resultiert das erst ölige Chlorhydrat der Benzoylverbindung VI, das nach mehreren Wochen krystallisiert und nicht merklich hygroskopisch ist. Schmp. 140°.

2.260 mg Sbst.: 5.105 mg CO₂, 1.480 mg H₂O. — 5.510 mg Sbst.: 0.198 ccm N (22°, 742 mm).



Das feste Chlorhydrat der *p*-Nitro-benzoylverbindung schmilzt bei 131° (Ber. C 55.87, H 7.04. Gef. C 55.73, H 7.11) und liefert nach der Reduktion mit SnCl₂ und der üblichen weiteren Aufarbeitung das sehr hygroskopische, aber fest zu erhaltende Dichlorhydrat der *p*-Amino-benzoylverbindung VI vom Schmp. 80—82°.

0.1016 g Sbst.: 5.61 ccm N (21°, 748 mm). — 0.1318 g Sbst.: 0.0890 g AgCl.



Auch die beiden Acylderivate des Pipecolyl-alkin-propionsäure-esters sind anästhetisch nur in ganz geringem Maße wirksam.

N-Methyl-*N*-[γ -benzoyloxy-propyl]- β -amino-propionsäure-ester (VII).

Mc. Elvain (l. c.) gewann nur das Chlorhydrat dieser Verbindung, indem er β -Methylamino-propionsäure-äthylester bei 140—150° mit γ -Chlorpropyl-benzoat behandelte und das nicht isolierte Umsetzungsprodukt mit HCl in Äther fällt¹⁶⁾. Man kann leicht den freien Ester gewinnen, wenn man 2 Mol. CH₃.NH.CH₂.CH₂.CO₂C₂H₅ und 1 Mol. des reaktionsfähigeren Bromids Br.[CH₂]₃.O.CO.C₆H₅ 24 Stdn. in der Wasserbad-Kanone aufeinander einwirken lässt, das Ganze mit Äther und verd. HCl durchschüttelt, die saure Lösung carbonat-alkalisch macht, mit Benzoylchlorid schüttelt, ansäuert, die Benzoylverbindung des Methylamino-propionsäure-esters mit Äther entfernt, die saure Lösung alkalisch macht und das abgeschiedene Öl nach dem Trocknen im Vakuum destilliert. Nach einem kleinen Vorlauf geht VII unter 15 mm bei 215—217° unzersetzt als ganz schwach gelbes, nicht krystallisierendes Öl über.

0.1417 g Sbst.: 0.3421 g CO₂, 0.1022 g H₂O.



Das Chlorhydrat zeigte die von Mc. Elvain angegebenen Eigenschaften; das sich schon in der Kälte bildende Jodmethylat ist fest und schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol bei 124°; die übrigen Salze sind ölig.

Merkliche anästhetische Eigenschaften konnten an unserem Präparat nicht festgestellt werden.

¹⁶⁾ Die Benzoylierung des mit Cl.[CH₂]₃.OH gewonnenen Alkamin-esters CH₃.N(CH₂.CH₂.CH₂.OH).CH₂.CH₂.CO₂C₂H₅ führte ihn nicht zum Ziel.