

## Über das Benzoylegonin und dessen Überführung in Cocain.

Von **Zd. H. Skraup.**

(Aus dem Laboratorium der Wiener Handelsakademie XIV.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 2. Juli 1885.)

Vor einiger Zeit ist in der chemischen Fabrik von E. Merck in Darmstadt aus den Cocablättern ein bis dahin unbekanntes Alkaloid dargestellt worden, von welchem Herr Prof. v. Fleischl eine Partie zur physiologischen Untersuchung erhalten hat. Derselbe hatte die Güte mir im December 1884 nach erfolgter Zustimmung des Herrn E. Merck einen kleinen Antheil der Base zur chemischen Untersuchung abzutreten, wofür ich ihm auch an dieser Stelle bestens danke.

Meine Arbeit begann in der Erwartung, dass Herr E. Merck die mir damals gemachte Zusage des erforderlichen Materials erfüllen könnte. Nachdem ich aber bloss auf die von Professor v. Fleischl herrührende Quantität beschränkt blieb, weiter wie ich erst vor kurzer Zeit erfahren habe, schon vor vielen Monaten der gesammte Vorrath des Alkaloides an Herrn W. Merck übergeben worden ist, war eine erschöpfende Untersuchung für die nächste Zeit unmöglich und theile ich desshalb in Folgendem die bisher erreichten Resultate mit, da ausserdem Herr W. Merck vor Kurzem eine vorläufige Mittheilung<sup>1</sup> veröffentlicht hat, deren Inhalt von meinen Beobachtungen übrigens wesentlich ergänzt wird.

In Übereinstimmung mit Herrn W. Merck habe ich gefunden, dass das neue Alkaloid ein Benzoylegonin ist.

Ich erhielt dasselbe in Form ziemlich gut ausgebildeter weisser Prismen mit schwachem Stich in's Graue. Nach wiederholtem Umkrystallisiren aus heissem Wasser, wobei anfänglich

<sup>1</sup> Ber. Ber. 18, 1594.

trübe, schliesslich blanke Lösung erfolgte, hatte sich der anfängliche Schmelzpunkt 88—89 nur wenig erhöht und blieb bei 90—92 constant. Die wässrige Lösung bleibt oft lange übersättigt, bei langsamer Krystallisation gibt sie sehr gut ausgebildete meist durchsichtige Prismen von lebhaftem Glanz, der bei langem Liegen an der Luft nicht verschwindet und die an der Luft nicht an Gewicht verlieren. Wasser löst in der Kälte schwierig, sehr leicht in der Hitze, Alkohol reichlicher wie Wasser, Äther dagegen gar nicht; verdünnte Mineralsäuren und Kalilauge spielend, Ammoniak nicht besser wie Wasser. Die kalt bereitete Ätzkalilösung scheidet beim Einleiten von Kohlensäure das Alkaloid ab, nicht die einige Zeit zum Kochen erhitzte, die auf Zusatz von Schwefelsäure Benzoesäure auskrystallisiren lässt. Schwachen Benzoesäuregeruch nimmt man übrigens schon beim Kochen mit Wasser wahr. Die wässrige Lösung wird durch Eisenchlorid röthlich gelb gefärbt, reducirt nicht Fehling'sche Lösung und reagirt neutral.

Das Verhalten bei erhöhter Temperatur ist sehr eigenthümlich. Ziemlich rasch erhitzt schmilzt die Base unter vorhergehendem Entweichen bei 90—92° ohne Färbung und erstarrt beim Erkalten meist rasch wieder.

Häufig tritt das Schmelzen aber auch erst bei höherer Temperatur so 120, ja 140 und dann nie vollständig ein. In der Regel erstarren bei 90° geschmolzene Proben bei höherem Erhitzen wieder — unter allen Umständen beobachtet man aber bei 192—193 abermaliges Schmelzen unter schwacher Bräunung. Manchmal ist der niedrigere erste Schmelzpunkt nicht wahrnehmbar. Mit dem beschriebenen Verhalten zweifellos im Zusammenhange steht der Umstand, dass das Krystallwasser der Base dann am schwierigsten entweicht, wenn man sofort bei 100—110° trocknet, da dann auch feingepulverte Substanz unter vorhergehendem Schmelzen in grosse wasserklare Krystalle übergeht, die nur sehr langsam weiss und wasserfrei werden, die Trocknung aber sehr leicht erfolgt, wenn man anfänglich unter 90° und dann erst auf 100—110° erhitzt.

Die trockene Substanz ist hygroskopisch, nimmt anfangs rasch, späterhin aber immer langsamer Wasser auf und ist wohl nicht daran zu zweifeln, dass beschriebene Eigenthümlichkeiten

davon herrühren, dass beim ersten Schmelzen nur ein Theil, bei höherer Temperatur erst der Rest des Krystallwassers und dann umso schwieriger entweicht, je compacter anfänglich die Substanz sich umgeordnet hat.

Bei der Analyse erhielt ich folgende Werthe:

A) Trockensubstanz.

1. 0·2350 Grm. lieferten 0·5744 Grm. CO<sub>2</sub> und 0·1409 Grm. H<sub>2</sub>O
2. 0·2173 " " 0·5254 " " " 0·1272 " "
3. 0·2360 " " 0·5784 " " " 0·1541 " "

Berechnet für	Gefunden		
<u>C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub></u>	1	2	3
C . . . . . 66·43	66·66	65·94	66·83
H . . . . . 6·57	6·66	6·50	7·25

B) Lufttrockene Substanz.

1. 0·3285 Grm. verloren über H<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> : 0·0650 Grm.
2. 0·3107 " " bei 110° 0·0612 "
3. 0·2965 " " " " 0·0603 "
4. 0·3133 " gaben 11·1 Cc. Stickstoff bei 748 Mm. und 20°
5. 0·2738 " gaben 0·5345 Grm. CO<sub>2</sub> und 0·1834 Grm. H<sub>2</sub>O.

Berechnet für	Gefunden			
<u>C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>+4H<sub>2</sub>O</u>	1	2	3	4
C . . . . . 53·180%	—	—	—	53·24
H . . . . . 7·48	—	—	—	7·45
N . . . . . 3·87	—	—	—	3·99
<u>4 H<sub>2</sub>O . . . . . 19·94</u>	19·78	19·69	20·33	—

0·2965 Grm. enthielten 1½ Stunden bei 60° getrocknet nach 0·0099 Grm. H<sub>2</sub>O = 4·19%, die bei 110° entwichen und zogen nach völliger Entwässerung innerhalb 14 Stunden 0·0213 Grm. = 7·18% nach 48 Stunden 0·0412 Grm. H<sub>2</sub>O = 13·9% wieder an, während früher im Ganzen 0·0603 Grm. = 20·33% verloren wurden. Diese Daten auf Trockensubstanz berechnet, entsprechen sehr annähernd 1 Mol. = 4·9%, 1½ Mol. = 7·4%, endlich 2½ Mol. H<sub>2</sub>O = 12·4% und geht daraus hervor, dass 2, wenn nicht 3 Mol. des Krystallwassers sehr lose, 1, wenn nicht 2 Mol. ziemlich fest gebunden sind.

Die Base unterscheidet sich, wie vorstehende Analysen ergeben, vom Cocain C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> in der Zusammensetzung durch das Fehlen einer Methylgruppe, konnte desshalb, nachdem das Cocain als Methyl-Benzoylconin betrachtet werden kann, ein

Benzoylecgonin sein, was durch weitere Versuche Bestätigung fand.

Die Salze des Benzoylecgonin's, so weit sie untersucht worden sind, krystallisiren ziemlich leicht, am schwierigsten noch das Chlorhydrat. Das essigsäure, salzsaure und neutral schwefelsäure Salz bilden feine Prismen, von denen die der letzten Verbindungen am besten ausgebildet sind. Das auf Zusatz von Platinchlorid zur Lösung der Base in Salzsäure anfänglich ausfallende Platinsalz löst sich im geringsten Überschuss und krystallisirt dann ziemlich schwierig.

Sehr leicht entsteht ein Golddoppelsalz, wenn die heisse sehr verdünnte schwach salzsaure Lösung der Base mit Goldchlorid vermischt wird, in Form gelber schmaler Blätter, die krystallwasserfrei, in Wasser sehr schwer, aber ziemlich leicht in Alkohol löslich sind.

0.2608 Grm. bei 100° getrocknet hinterliessen 0.0815 Grm. Au.

Berechnet für	Gefunden
$C_{16}H_{19}NO_4 \cdot HCl \cdot AuCl_3$	
$Au \dots \dots 31.35\%$	$31.25\%$

### Spaltung des Benzoylecgonin's durch Salzsäure.

Die Base löst sich in concentrirter Salzsäure mit Leichtigkeit auf, nach 3—4stündigem Erhitzen der Lösung im verschlossenen Rohr auf 100° ist sie aber mit blättrigen Krystallen von Benzoesäure erfüllt, von der ein weiterer Theil der abfiltrirten Mutterlauge durch Äther entzogen werden konnte. Das Rohr öffnete sich ohne Druck, Methylechlorid war also nicht entstanden. 5 Grm. krystallwasserhaltige Base gaben 1.74 Grm. Benzoesäure, während sich 1.72 Grm. berechnen.

Die Benzoesäure zeigte alle charakteristischen Eigenschaften, verflüssigte sich aber auch nach wiederholtem Umkrystallisiren stets etwas zu niedrig, nämlich bei 119°. Der Sicherheit halber wurde daher das charakteristische Kalksalz dargestellt und analysirt.

0.4864 Grm. bis 100° getrocknet verloren 0.0650 Grm., und hinterliessen 0.1969 Grm.  $CaSO_4$ .

Berechnet für	Gefunden <sup>1</sup>
$(C_7H_5O_2)_2 Ca + 2\frac{1}{2}H_2O$	
Ca . . . . . 12·23%	11·90%
H <sub>2</sub> O . . . . . 13·76	13·36

Die von Benzoesäure befreite Flüssigkeit stark eingedampft erstarrte krystallinisch, durch Anrühren und Waschen mit Alkohol liess sich die Mutterlauge von den in Wasser sehr leicht, in Alkohol aber sehr schwer löslichen Krystallen befreien, so wie es Lossen beim Ecgoninchlorhydrat beobachtet hat.

Das Salz scheidet mit Alkalien oder Alkalicarbonaten versetzt nichts ab, mit Silberoxyd geschüttelt liefert es ein klares Filtrat, das kleine Mengen von Silber gelöst enthält, die durch Schwefelwasserstoff erst nach Zufügung einiger Tropfen Schwefelsäure zu entfernen sind. Nach Beseitigung des Schwefelsilbers musste deshalb mit Barytwasser gefällt, Kohlensäure eingeleitet und zur Trockne gedampft werden, der Rückstand mit Alkohol ausgekocht gab nun eine in Wasser sehr leicht, in Alkohol schwieriger lösliche Base, die zweifellos identisch mit dem Egonin von Lossen ist.

Sie verliert über Schwefelsäure nicht an Gewicht, sondern erst bei 110—120°, schmilzt bei 198—199°, zeigt alle sonst von Lossen beobachteten Eigenschaften und besitzt auch die richtige Zusammensetzung.

0·2807 Grm. verloren bei 110—120° 0·0259 Grm. H<sub>2</sub>O = 9·22%, während die Formel C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> + H<sub>2</sub>O 8·87% erfordert.

0·2543 Grm. wasserfreie Substanz gaben 0·5449 Grm. CO<sub>2</sub> und 0·1910 Grm. H<sub>2</sub>O.

Berechnet für	Gefunden
$C_9H_{15}NO_3$	
C . . . . . 58·38	58·44
H . . . . . 8·10	8·36

### Synthese des Cocains.

Nachdem die untersuchte Substanz zweifellos ein Benzoyl-ecgonin, das Cocain ein Methyl-Benzoyl-ecgonin ist, lag nichts

<sup>1</sup> Im Lehrbuche von Beilstein wird der Wassergehalt mit 3 Mol., in dem von Kolbe-Meyer mit 2 Mol. angegeben, ebenso in Fehling's Handwörterbuch, neue Auflage.

näher als der Versuch, letzteres durch Methylierung der neuen Base darzustellen, was, allerdings mit verhältnismässig kleiner Ausbeute, auch gelungen ist.

3 Grm. wasserfreies Benzoyl-ecgonin in der eben nothwendigen Menge über Ätzkalk destillirten Methylalkohol gelöst und mit den für je 1 Mol. berechneten Mengen Natriummethylat und Jodmethyl vermischt, wurden im geschlossenen Rohr 3 Stunden auf 100° erhitzt.

Das Rohr öffnet sich fast ohne Druck. Nach Verdampfen der Hauptmenge des Alkohols schieden sich braune Öltropfen ab, die mit Äther gesammelt, nach Verdunsten desselben als, auch nach Wochen nicht krystallisirende, eigenthümlich riechende Masse hinterblieben. Die nochmals mit Äther ausgeschüttelte Reactionsflüssigkeit trübte sich nach Zusatz von Sodalösung und gab wiederholt mit Äther geschüttelt eine gut krystallisirende Base ab, hierauf mit Salzsäure angesäuert und wieder mit Äther geschüttelt eine kleine Menge einer Säure, die nach allen Eigenschaften zweifellos Benzoesäure ist, und schied dann bei ruhigem Stehen nicht unbedeutende Mengen eines in rothbraunen Nadeln krystallisirenden Perjodides aus.

Die Menge der erwähnten krystallisirten Base betrug 0.2 Grm. Nach erfolgter Reinigung aus verdünntem Alkohol krystallisirte sie in Prismen, die in Wasser äusserst schwer, leicht in Alkohol und Äther, schwer in Kalilauge, leicht in verdünnten Säuren löslich sind, bei 96—97° schmelzen. Die verdünnte alkoholische Lösung wird sowohl durch Platinchlorid, als Goldchlorid gefällt und alle die erhaltenen Krystallisationen und Fällungen stimmten im Ansehen vollständig mit Proben überein, die mit käuflichem Cocain gleichzeitig vorgenommen wurden.

Die völlige Übereinstimmung mit dem Cocain lässt nicht daran zweifeln, dass solches bei der Methylierung des Benzoyl-ecgonin's wirklich entsteht. Die geringe Ausbeute einerseits, andererseits das beobachtete Auftreten von Benzoesäure zeigen aber, dass nur ein geringer Theil des Ausgangsmateriales in die Synthese eingeht, ein zweiter in Ecgonin und Benzoesäure gespalten wird und die Hauptmenge unverändert bleibt.

Es ist wahrscheinlich, dass durch entsprechende Abänderung der Verhältnisse ergiebiger Ausbeuten zu erreichen sind, die

dann bei dem grossen Interesse, das die ärztliche Welt dem Cocain schenkt, nicht ohne Bedeutung wären, doch muss ich dahin zielende Versuche Anderen überlassen.

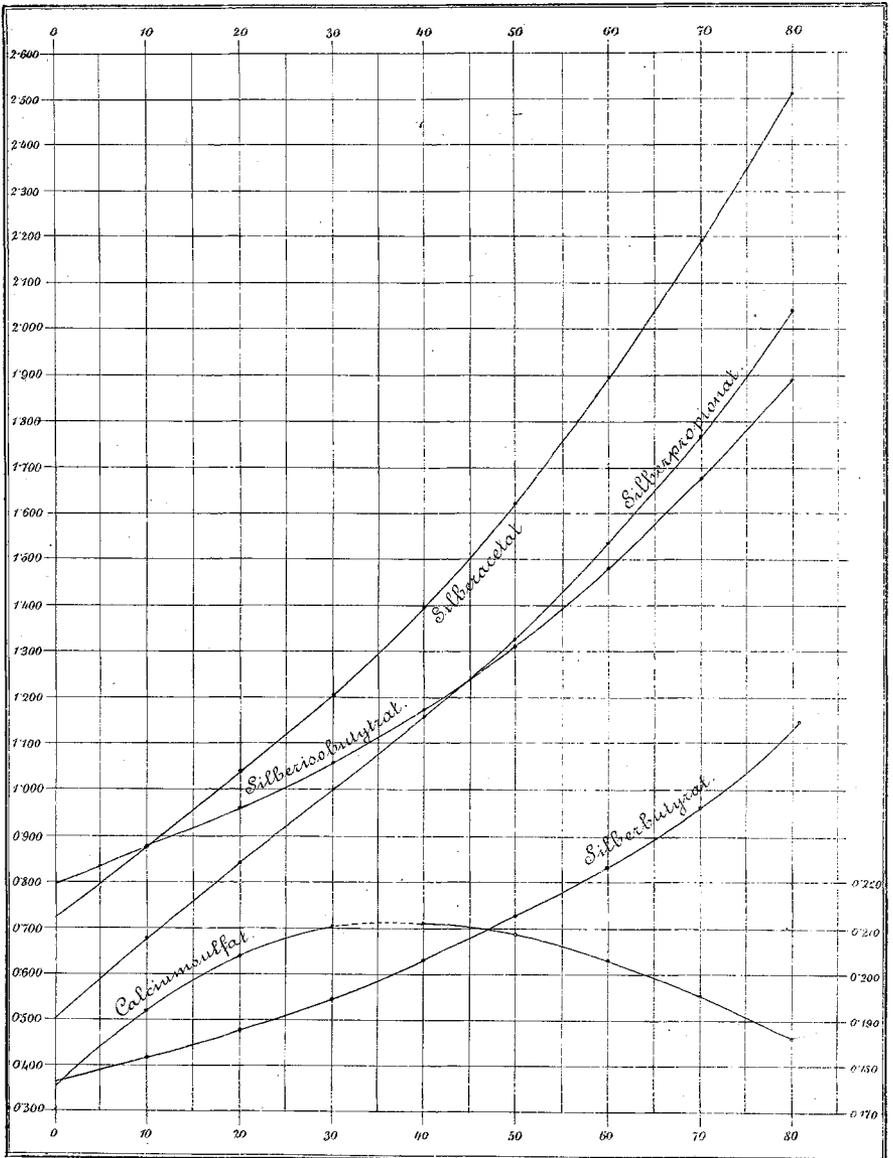
Das Egonin und das Benzoylegonin verändern Lakmuspapier nicht. Dass letzteres keine Carbonsäure ist, geht aus seinem Verhalten gegen Ätzkali und gegen Ammoniak hervor. Auch das Egonin dürfte bloss Phenolcharakter haben, wie daraus hervorgeht, dass eine Lösung desselben in Kalkwasser mit Kohlensäure gesättigt, am Wasserbade erwärmt, von ausgeschiedenem Calciumcarbonat befreit und eingedampft nicht die Spur Calcium enthält, wie beim Einäschern und nach Zusatz von Ammoniumoxalat zu sehen ist.

Nun haben inzwischen die Herren H. G. Calmels und E. Gossin, eine Untersuchung über Cocain veröffentlicht<sup>1</sup>, in welcher sie das Egonin als Oxycarbonsäure auffassen und in der sie beschreiben, dass es unter Kohlensäureverlust in eine Base  $C_8H_{15}NO$  übergeht, die weiter in Äthylamin und in ein stickstoffreies Öl zerfällt. Diese Angaben werden ohne Analysendaten oder sonstige Details gemacht und stehen mit der vorerwähnten Auffassung über das Egonin im Widerspruche. Andererseits habe ich die Beobachtung gemacht, dass Egoninchlorhydrat mit Zinkstaub destillirt ein nicht basisches ätherlösliches Öl und in kleiner Menge eine Base liefert, deren Platinsalz schwer löslich ist, die aber bestimmt nicht Äthylamin ist. Diese Reaction soll weiter untersucht werden und dürfte wohl obigen Widerspruch aufklären.

---

<sup>1</sup> Compt. rend. 100, 1143.

G.A. Raupenstrauch: Löslichkeit einiger Salze in Wasser etc.



Lith. v. E. Schirna in Wien.

Drucker J. Barth in Wien.