

Berechnet für	Gefunden
$C_{14}H_{18}NO_8N_4$	
N	
15,16	15,45

Eine Methode, mit Hilfe der Pikrate Tropin und ψ -Tropin zu trennen, habe ich gemeinsam mit F. Iglauer²⁶⁾ veröffentlicht. Herr A. Ladenburg²⁷⁾ erwähnte vor kurzem, er habe sich bei einem Versuche (für den eine etwas höher als Tropin siedende Base angewandt worden sei) überzeugt, dass meine Trennungsmethode kein reines Tropin liefere. Herr Ladenburg ist darin im Irrthum; man erhält nach der genau angegebenen Methode absolut reines Tropin, wenn man der Vorschrift gemäss von einem an Tropin reichen Gemenge der *cis*trans-isomeren Alkamine ausgeht.

VI. Synthese von *r*-Cocain;

von Richard Willstätter und Adolf Bode.

Theoretischer Theil.

Mittelst der Einwirkung von Kohlensäure auf ein Alkalisalz¹⁾ des Tropinons und durch darauffolgende Reduction ist es gelungen, die Alkamine der Tropangruppe in eine β -Carbonsäure, ein Egonin, überzuführen, folglich, da das Ausgangsmaterial auf synthetischem Wege zugänglich geworden ist, die vollständige Synthese eines Cocains zu erzielen, welches hinsichtlich seiner Structur mit dem natürlichen Cocain identisch ist, sich von diesem aber durch seine optische Inactivität unterscheidet.

Die Voraussetzung für unseren Versuch bot die durch eine Arbeit von R. Willstätter und W. Müller²⁾ gesicherte Er-

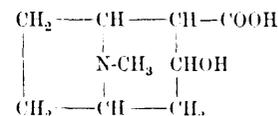
²⁶⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 1172.

²⁷⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1161.

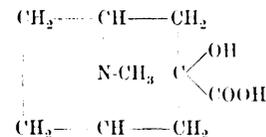
¹⁾ R. Willstätter und A. Bode, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 411.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **31**, 2655.

kenntniss, dass im Egonin das Hydroxyl den nämlichen Ort einnimmt wie im Tropin und dass sich die Carboxylgruppe am benachbarten Kohlenstoffatom befindet, gemäss der Formel:



Noch bevor in diesen Einzelheiten die Constitution des Egonins klargelegt worden war, bot das Tropinon schon das Ausgangsmaterial für den ersten Versuch einer Egoninsynthese³⁾. Die Blausäureanlagerung führte zum α -Egonin von der Formel:



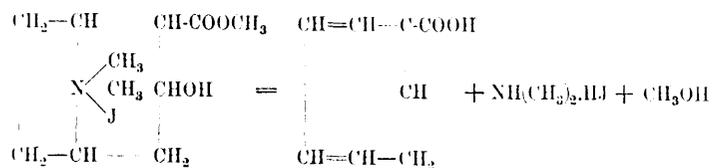
und α -Cocain, zu Verbindungen, welche im Habitus beträchtliche Aehnlichkeit mit dem natürlichen Cocain und seinen Abkömmlingen aufweisen, die aber die constitutionelle Verschiedenheit z. B. in dem abweichenden Verhalten der Jodmethylate, in der Alkalibeständigkeit derselben, deutlich erkennen lassen.

Tropinonnatrium, in Aether suspendirt, verbindet sich bei gewöhnlicher Temperatur mit Kohlensäure zu einem Producte, das glatter bei gleichzeitiger Einwirkung von Natrium und Kohlensäure auf das Aminoketon entsteht. Das rohe tropinoncarbonsaure Natron liefert bei der Reduction mit Natriumamalgam in kalt gehaltener, stets schwach saurer Lösung ein Gemenge zweier isomerer Verbindungen von der Zusammensetzung des Egonins ($C_8H_{14}ON.COOH$), aber von wesentlich verschiedener Constitution.

Das eine Reactionsproduct, das gewöhnlich nur den fünften Theil des Gemenges ausmacht und mit Hilfe seines in Alkohol leichter löslichen Chlorhydrats isolirt werden kann, ist ein

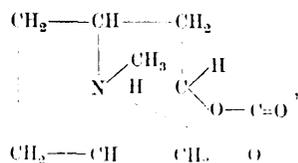
³⁾ R. Willstätter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 2216.

wahres Egonin: es besitzt nicht nur in seinen physikalischen Eigenschaften grosse Aehnlichkeit mit den bekannten Egoninen, es lässt sich auch wie diese esterificiren und benzoyliren und das Jodmethylat des Esters zeigt die besonders charakteristische Spaltungsreaction der Egoninjodmethylate beim Erwärmen mit Alkalien. Dabei entsteht nach dem Schema:



Cykloheptatriencarbonsäure und zwar die nämliche β -Säure vom Schmelzp. 55—56° wie aus 1-Egonin und d-Egonin⁴⁾.

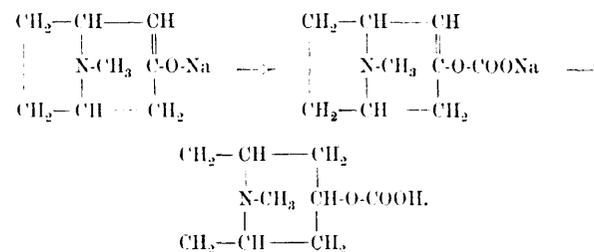
Das in besserer Ausbeute gebildete Egoninisiomere erinnert gleichfalls im Habitus an Egonin. Im Gegensatz dazu weist es aber weder eine freie Hydroxylgruppe auf, noch lässt es sich nach den gewöhnlichen Methoden esterificiren. Durch Alkohol und Chlorwasserstoff und auch beim Kochen mit wässriger Salzsäure wird es unter Abspaltung von Kohlensäure in ψ -Tropin umgewandelt. Aus diesem Verhalten folgt, dass die Verbindung ein Kohlensäureester des ψ -Tropins ist, gemäss der Formel:



also eine ψ -Tropin-O-carbonsäure, deren verhältnissmässig grosse Beständigkeit durch die Annahme einer Absättigung der basischen Gruppe durch das Carboxyl, einer betainartigen Bindung, wohl erklärt wird.

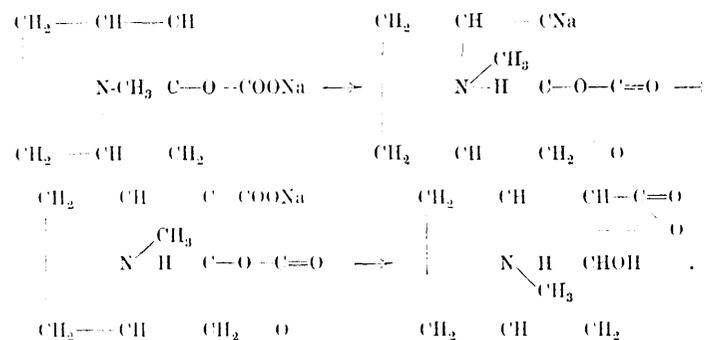
Die ψ -Tropin-O-carbonsäure entsteht, indem Tropinonatrium als Enolsalz mit der Kohlensäure reagirt, entsprechend dem Schema:

⁴⁾ A. Einhorn und A. Friedländer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **26**, 1482.



In der That zeigt das Zwischenproduct, tropinonkohlen-saures Natron, die Eisenchloridreaction des Acetessigesters und die Permanganatunbeständigkeit ungesättigter Substanzen.

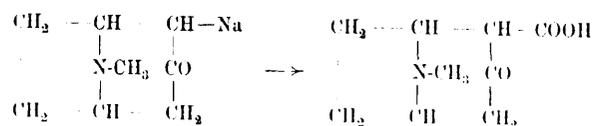
Nicht ebenso eindeutig ist die Entstehung des Egonins zu erklären. Am wahrscheinlichsten ist es uns, dass nach der Bildung der Tropinon-O-carbonsäure die Reaction träge weiter-schreitet und in untergeordnetem Betrage zu einer Dicarbonsäure mit Carboxylgruppen am Sauerstoff und Kohlenstoff führt, gemäss folgender Formulirung:



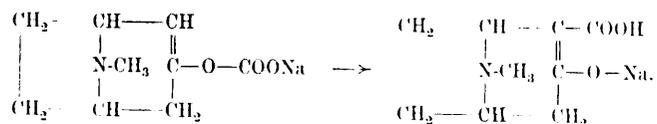
Bei der weiteren Verarbeitung wirft diese O-C-Dicarbon-säure natürlich leicht ein Mol. Kohlensäure ab, da in ihr das Carboxyl am Sauerstoff nicht mehr durch die basische Gruppe geschützt werden kann. Diese Auffassung schliesst sich an die Erklärung an, welche J. W. Brühl⁵⁾ für die Bildung der Camphocarbonsäure gegeben hat.

⁵⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 3387.

Indessen ist es auch nicht ausgeschlossen, dass von vornherein Tropinonatrium in einem Theile als Ketonsalz reagiert und direct in Tropinon- β -carbonsäure übergeht, nach den Formeln:

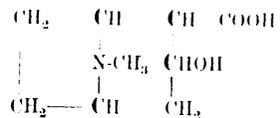


Zu einer anderen Vorstellung über die Entstehung des Ecgonins regen die wichtigen Untersuchungen L. Claisen's⁶⁾ über die Umlagerung von O-Acylderivaten des Acetessigesters an; sie lassen es möglich erscheinen, dass die primär gebildete Tropinon-O-carbonsäure⁷⁾ unter dem Einflusse des Alkalis sich theilweise in die C-Carbonsäure umlagert:



Unsere Versuche sprechen indessen gegen diese Annahme; die Ausbeute am Ecgonin liess sich nämlich nicht erhöhen, wenn bei der Darstellung das Einwirkungsproduct der Kohlensäure mit überschüssigen Alkalimetallen — auch Carbonat war zugegen — längere Zeit erwärmt wurde.

Ueber die Isomerie des synthetischen und der activen Ecgonine. Da das Ecgonin vier asymmetrische Kohlenstoffatome aufweist:



so ist es in 16 activen Isomeren möglich. Nur zwei derselben waren bis jetzt bekannt, das gewöhnliche l-Ecgonin und das

⁶⁾ L. Claisen und E. Haase, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 3778.

⁷⁾ Die reducirte O-Carbonsäure wird durch Erwärmen mit Kalium und Natrium und indifferenten Lösungsmitteln oder mit Kaliumcarbonat nicht verändert.

d-Ecgonin, welches A. Einhorn und A. Marquardt⁸⁾ aus dem ersteren durch Umlagerung beim Erhitzen mit Aetzalkalien gewannen und das zu gleicher Zeit C. Liebermann und F. Giesel⁹⁾ unter den Nebenproducten bei der Cocaingewinnung auffanden. l- und d-Ecgonin besitzen ganz verschiedene spezifische Drehung, sie sind nicht optische Antipoden. Berücksichtigt man das Verhalten der bekanntlich inactiven Alkamine Tropin und ψ -Tropin gegen Alkalien, so erscheint es höchst wahrscheinlich, dass das l-Ecgonin dem alkalilabilen Tropin, das d-Ecgonin dem cistrans-isomeren alkalistabilen, hochschmelzenden ψ -Tropin hinsichtlich der Lagerung des Hydroxyls in Bezug auf die basische Gruppe entspricht. Es wäre daher zweckmässig, die bisherige unklare Bezeichnungsweise zu ergänzen, indem man das Rechtsecgonin als d- ψ -Ecgonin vom gewöhnlichen oder l-Ecgonin unterscheiden würde oder allgemeiner, die möglichen Ecgonine und Cocaine nach der Orientirung des Hydroxyls in zwei Reihen: Ecgonin- und ψ -Ecgoninreihe eintheilen würde.

Das synthetische Ecgonin und Cocain ist gemäss seiner Herkunft optisch inactiv, es ist in Bezug auf seine vier asymmetrischen Systeme racemisch. Ohne Zweifel gehört es der ψ -Reihe an. Dies geht aus der gleichzeitigen Bildung der ψ -Tropin-O-carbonsäure sowie daraus hervor, dass Tropinon selbst bei der Reduction unter den für die Carbonsäure angewandten Bedingungen ψ -Tropin liefert. In der That blieb auch beim Erhitzen mit Alkalilauge das inactive Ecgonin unverändert, es ist also alkalistabil. Ferner zeigt die synthetische Verbindung ausserordentliche Aehnlichkeit, auch in ihren Derivaten, mit dem d- ψ -Ecgonin und zwar weit mehr als mit l-Ecgonin (z. B. im Schmelzpunkt, im Krystallisiren ohne Wasser, in der Bildung des krystallisirenden Esters, in der Löslichkeit der entsprechenden Cocaïnsalze u. s. w. Man vergleiche die dem experimentellen Theile beigegefügte Tabelle).

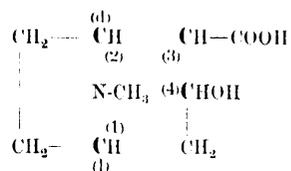
⁸⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 468 und 981.

⁹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **23**, 508 und 926.

Das r-Cocain in optische Antipoden zu spalten, ist uns bisher z. B. mit Hilfe des Bitartrats nicht gelungen¹⁰⁾. Der Versuch ist naheliegend, d- ψ -Egonin zu racemisiren und das racemische Product mit unserem synthetischen Präparate zu vergleichen; unsere Bemühungen nach dieser Richtung, welche noch nicht zu dem gewünschten Erfolge gediehen sind, sollen fortgesetzt werden.

Mit den optischen Verhältnissen des Egonins haben sich R. Willstätter, W. Müller und A. Bode¹¹⁾, sowie neuerdings eingehender in wichtigen Untersuchungen J. Gadamer¹²⁾ beschäftigt.

Nachdem die Umwandlung von Egonin in inactives Tropinon¹³⁾ es wahrscheinlich¹⁴⁾ gemacht hatte, dass die in der untenstehenden Formel mit 1 und 2 bezeichneten Systeme einander entgegengesetzt drehen, hat Gadamer die Spaltung der r-Tropinsäure ausgeführt und die Functionen der beiden Systeme 1 und 2 gemäss der folgenden Formel bestimmt:



¹⁰⁾ Das synthetische Cocain ist noch so schwierig in reinem Zustande zu gewinnen, dass uns für diese Versuche nur sehr wenig Material zur Verfügung stand und dass wir mit Benzoylegonin noch keine Spaltungsversuche ausführen konnten.

¹¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 415.

¹²⁾ Archiv d. Pharm. **239**, 294 und 663 (1901).

¹³⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 415.

¹⁴⁾ Herr Gadamer erkennt hierfür die Bildung des optisch inactiven Tropinons nicht als Beweis an, weil das Product durch Destilliren im Vacuum gereinigt worden ist. Es mag deshalb noch Erwähnung finden, dass vor der Destillation das Product im Schmelzpunkte und in den Schmelzpunkten einer Anzahl von Derivaten mit dem Tropinon aus Tropin volle Uebereinstimmung zeigte.

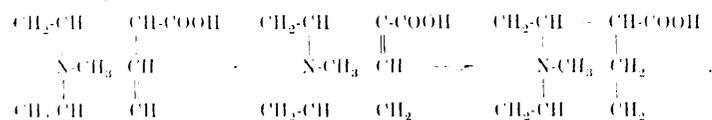
Hinsichtlich der beiden Kohlenstoffatome 3 und 4 führt Gadamer zwar einige Anhaltspunkte¹⁵⁾ an, dieselben reichen aber zur Bestimmung der optischen Function dieser zwei Systeme nicht aus. Es ist nur sicher, dass d- ψ -Egonin mindestens zwei optisch active Systeme besitzt.

Experimenteller Theil.

Einwirkung von Kohlensäure auf Tropinonnatrium.

Wie wir in einer früheren Abhandlung mitgetheilt haben¹⁶⁾, wirken Kalium und Natrium auf Lösungen von Tropinon (und ebenso auf andere Amidoketone z. B. Triacetonamin) in indifferenten Solventien unter Bildung von Salzen ein, welche ein At. Alkalimetall im Molekül enthalten und sehr unbeständig und reactionsfähig sind. Behandelt man die Tropinonalkalisalze unter Ausschluss von Luft mit trockener Kohlensäure,

¹⁵⁾ In dieser Beziehung verdient wohl auch die Entstehung des optisch inactiven Hydroegonidins (R. Willstätter, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 702) erwähnt zu werden, welche sich auf der Grundlage der geltenden Anhydroegoninformel am besten gemäss folgendem Schema verstehen lässt:



Der Bildung von Anhydroegonin und ganz besonders von Tropidin dürfte wohl, da in beiden Fällen sehr energische Behandlung mit concentrirten Säuren bei hoher Temperatur erforderlich ist, keine wesentliche Bedeutung für die Aufklärung der asymmetrischen Systeme im Egonin zukommen. Ueberhaupt lässt sich das Anhydroegonin nur mit Vorbehalt heranziehen, so lange ein directer und sicherer Beweis für den Ort der doppelten Bindung nicht erbracht ist. Der Eine von uns beabsichtigt noch einen entscheidenden Versuch nach dieser Richtung zu Ende zu führen, nämlich die Oxydation von Dihydroxyanhydroegonin mit Chromsäure.

¹⁶⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 411.