

Ann. Chem. 422, 15-35 (1921)

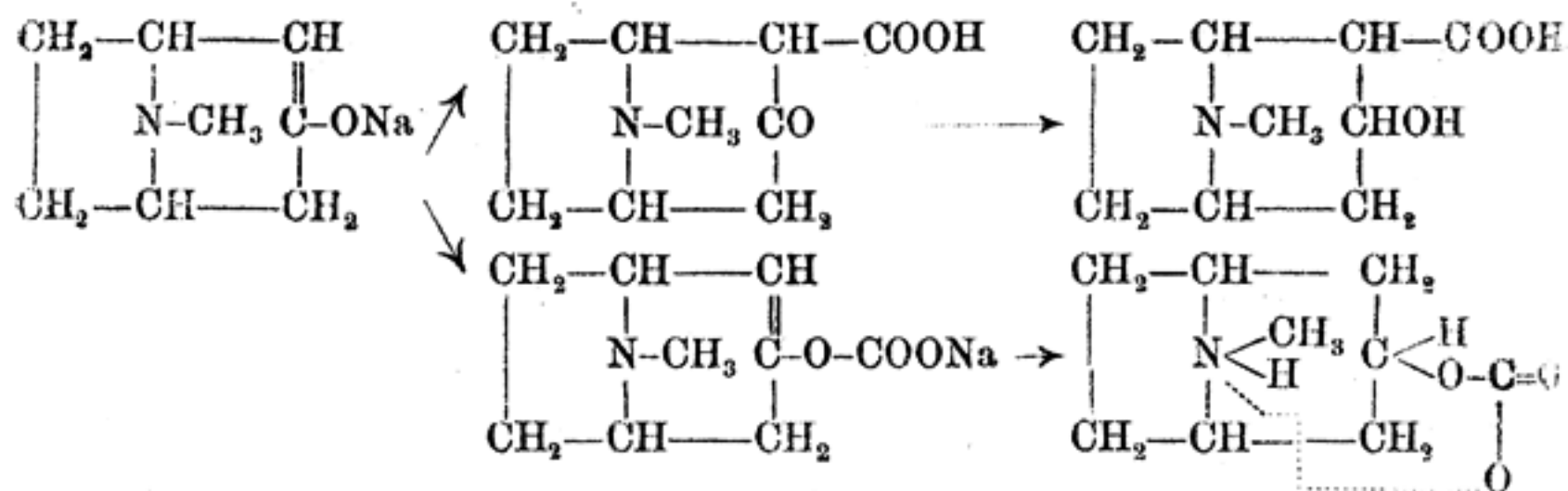
## II. Eine vollständige Synthese von r-Ekgonin und von Tropinon;

von *Richard Willstätter* und *Max Bommer*.

### Theoretischer Teil.

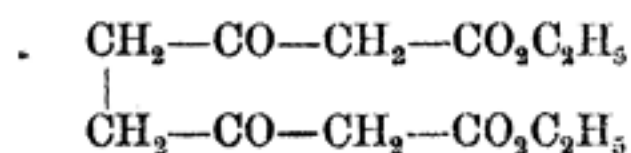
Eine vollständige Synthese des Tropins ist in den Jahren 1901 und 1902 veröffentlicht worden, deren Bedeutung nur die einer Konstitutionsbestätigung und deren Methode im wesentlichen eine Umkehrung des Abbaus zu den Cycloheptanderivaten war. Tropin war dann das Ausgangsmaterial einer Cocainsynthese. Durch Einwirkung von Kohlensäure auf das Natriumsalz des Tropinons entstehen nach R. Willstätter und A. Bode<sup>1)</sup> nebeneinander seine O- und C-Carbonsäure, die durch Reduktion mit Natriumamalgam:

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 34, 1457 (1901) und diese Annalen 326, 42 (1902).



in O- und C-Carbonsäure des  $\psi$ -Tropins übergehen. Letztere ist ein  $r$ -Ekgonin. Es ist alkalibeständig und dem aus gewöhnlichem Ekgonin durch Einwirkung von Alkali entstehenden  $d, \psi$ -Ekgonin sehr ähnlich; daher ist die Benzoylverbindung seines Methylesters als Racemat nicht des gewöhnlichen Cocains, sondern des sogenannten Rechtscocains erklärt worden.

Der in der voranstehenden Abhandlung beschriebene Succinyldiessigester:



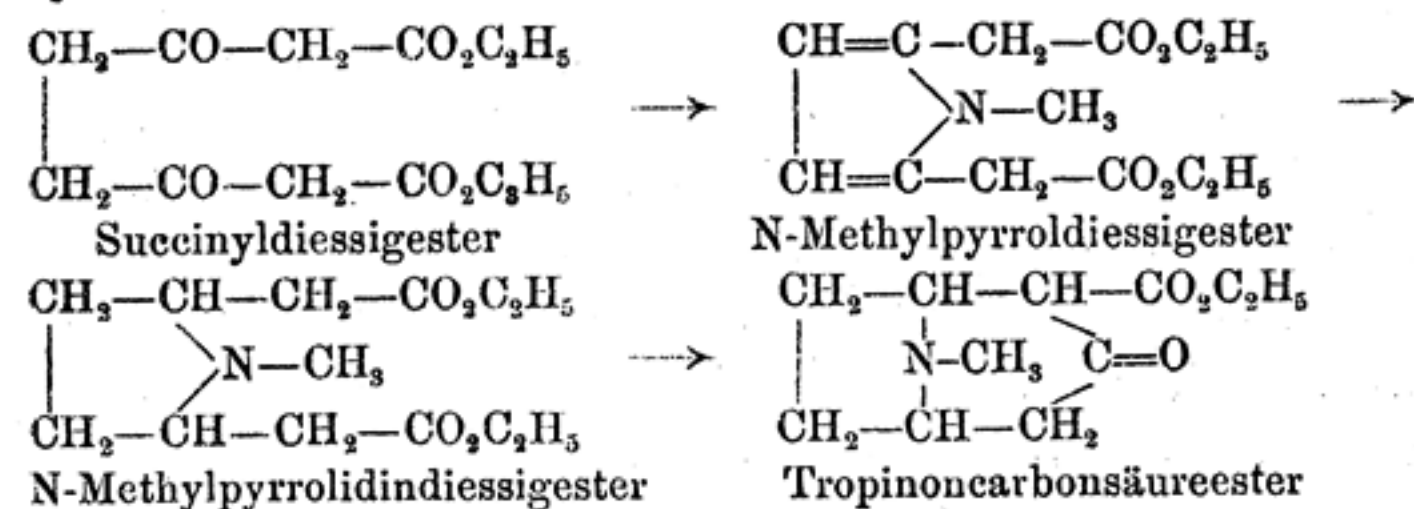
bietet die Möglichkeit, aus Citronensäure in wenigen Schritten Cocain und Tropin aufzubauen. War bei der alten Synthese mit dem Suberon als Ausgangsmaterial der entscheidende Schritt die Bildung der Stickstoffbrücke im Cycloheptan, so ist im neuen Fall der fünf-gliedrige Ring des Tropans vorgebildet und die Aufgabe besteht in der Angliederung des Piperidinringes. Mit der Schließung des dritten Segmentes wird das Molekül des Tropans vollständig, das geringere Spannung aufweist als das Cycloheptan, trotzdem es in seiner Peripherie das Cycloheptan enthält. Der Sinn dieses synthetischen Weges ist also die Vermeidung einer eigentlichen Cycloheptanbildung.

Succinyldiessigester, ein  $\gamma$ -Diketon, liefert mit Ammoniak und Aminen Pyrrolderivate, die sich mittels einer neuen Verbesserung der Platinmethode, nämlich mit sauerstoffhaltigem Platin nach R. Willstätter und D. Jaquet<sup>1)</sup>,

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 51, 767 (1918).

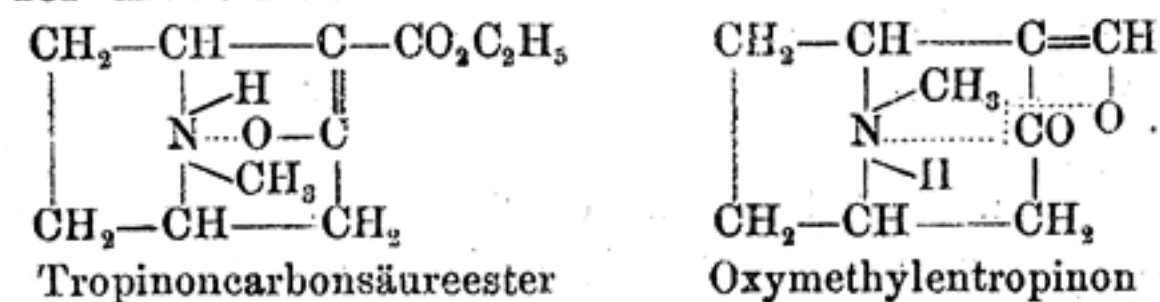
zu den Pyrrolidinen hydrieren lassen. Der N-Methylpyrrolidindiessigester erfährt bei der Einwirkung von Natrium und ähnlichen Kondensationsmitteln die von W. Dieckmann<sup>1)</sup> entdeckte intramolekulare Acetessigesterkondensation, die bei der Bildung von Cyclopentanon- und -hexanoncarbonsäureester einen glatten Verlauf nimmt, einen wenig befriedigenden freilich bei dem Cycloheptanderivat aus Korksäureester.

Wir erhielten nach dieser Methode den Ester der Tropinoncarbonsäure, des Zwischenproduktes der Cocain-synthese von Willstätter und Bode:



Die Ausbeute bei dieser Kondensation des N-Methylpyrrolidindiessigesters, welcher ein Gemisch der für die Ringschließung günstigen cis-Verbindung und des dafür ungünstigen cistrans-Isomeren sein kann, betrug ein Viertel der Theorie.

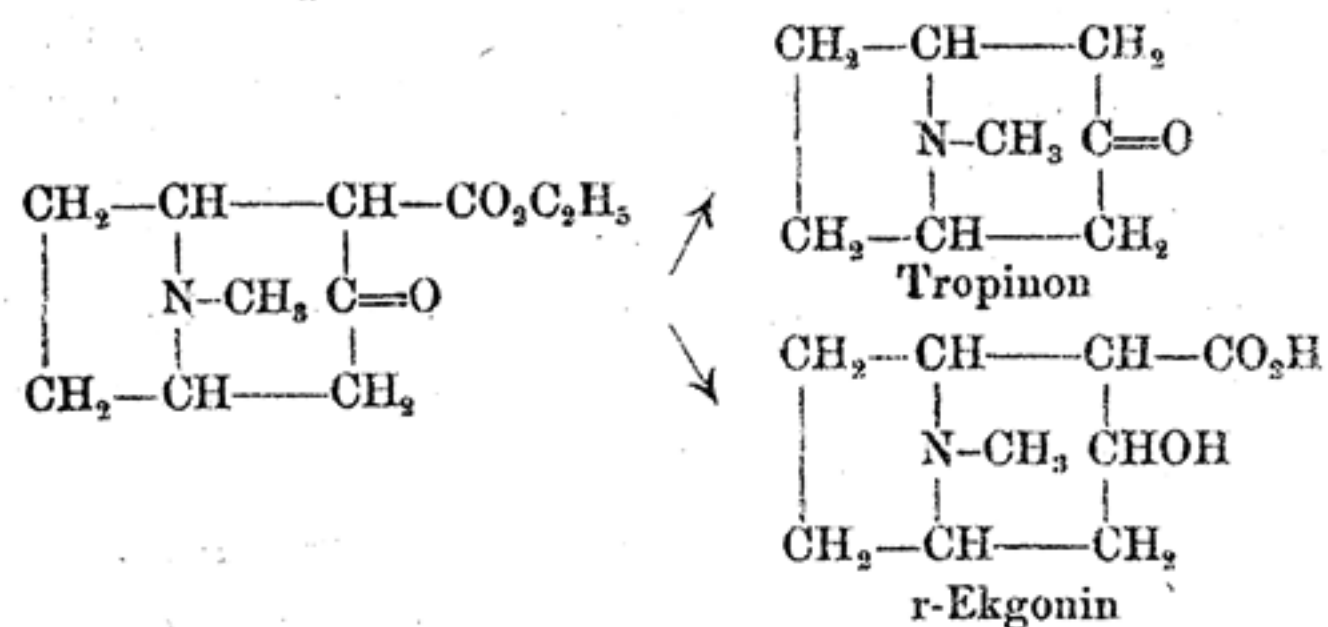
Der Tropinoncarbonsäureester ist nicht isoliert worden, da seine Löslichkeitsverhältnisse dafür ungünstig zu sein scheinen. In dem Amino- $\beta$ -ketonsäureester sättigt sich nämlich die Enolgruppe mit dem basischen Stickstoff salzartig ab, ähnlich wie bei dem Oxymethyltropinon<sup>2)</sup> von der Konstitution:



<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 27, 102 und 965 (1894); diese Annalen 317, 27 (1901).

<sup>2)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 33, 359 (1900).

Die Verarbeitung des Tropinoncarbonsäureesters geschah nach zwei Richtungen. Ein Weg war für die Ausbeute bestimmend, ein zweiter für die Konstitution des Zwischenproduktes beweisend:



Der Tropinoncarbonsäureester lieferte beim Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren Tropinon, das wir mit dem Keton aus Tropin identifiziert haben, und er wurde durch Reduktion mit Natriumamalgam in einen Ekgoninester verwandelt, der sich mit dem r-Ekgoninester von Willstätter und Bode identisch erwies.

Von den möglichen vier racemischen Cocainen ist also nur eines erhalten worden. In der Mutterlauge des synthetischen Ekgoninesters findet sich allerdings in geringer Menge ein Isomeres, das nach seinem Verhalten<sup>1)</sup> dem gewöhnlichen Cocain entspricht. Es konnte aber, da seine Menge sehr gering war, noch nicht untersucht werden.

### Die räumlichen Verhältnisse in der Tropangruppe.<sup>2)</sup>

Ecgonin enthält vier, Tropan zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Von den hiernach berechneten Stereoisomeren kommt ein Teil in Wegfall durch intramoleku-

<sup>1)</sup> Sein Jodmethylat wird von Natronlauge sehr leicht unter Entbindung von Dimethylamin gespalten, während das Derivat des r-Ekgonins und das des bekannten Rechtsekgoninesters, wie im experimentellen Teil gezeigt wird, viel beständiger ist.

<sup>2)</sup> Vgl. den ausführlichen Abschnitt in der Dissertation von M. Bommer (Techn. Hochschule Zürich 1917).

lare Kompensation, ein anderer infolge besonderer Spannungsverhältnisse.

Das bicyclische Tropan enthält drei Segmente durch zwei asymmetrische Kohlenstoffatome verbunden, die man Brückenträger nennen kann. Es entspricht in den räumlichen Verhältnissen, da die Beteiligung des Stickstoffatoms keinen Unterschied bedingt, anderen bicyclischen und zwar den isobicyclischen Körpern, z. B. dem Campher dessen Raumverhältnisse O. Aschan<sup>1)</sup> erörtert hat.

Die sämtlichen möglichen Formen, die durch die Kombination der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome entstehen können, sind die folgenden:

Die Kombinationen dl und ld lassen sich räumlich in ungezwungener Weise anordnen, indem alle drei Valenzen der Brückenträger von vornherein konvergieren. In der Verbindungslinie der Brückenträger schneiden sich die drei Ebenen, in denen je eines der Segmente liegt. Welches von diesen Brücke genannt wird, ist willkürlich. Die Valenzen der asymmetrischen Kohlenstoffatome werden durch die Ringbildung nicht oder sehr wenig aus ihren Richtungen abgelenkt.

Gegenteiliges gilt für die Kombinationen dd und ll.

Hier lassen sich nicht alle drei Paare zusammengehörender Valenzen zum Kongruieren bringen. Sobald man zwei von ihnen durch Segmente verbindet, liegen die dritten Valenzen diesseits und jenseits der entstandenen Fläche. Eine nur aus einem, zwei oder drei Gliedern bestehende Brücke müßte die Valenzen, um sie zu verbinden, außerordentlich stark ablenken. Eine Verbindung zwischen derart divergierenden Valenzen würde eine noch weit stärkere Valenzablenkung bedingen als bei dem schon instabilen Anhydrid der cis-trans-Hexahydrophthalsäure.

Indem man die Möglichkeit dieser Formen verwirft, wird die Zahl der Isomeren auf die Hälfte vermindert (auf die Kombinationen dl und ld).

<sup>1)</sup> Diese Annalen 316, 196 (1901).

Wenn ferner die Segmente nicht asymmetrisch substituiert sind, werden die Brückenträger Bild und Spiegelbild und kompensieren sich intramolekular. Die beiden Formen 1d und 1l werden dadurch inaktiv und zu einer identischen, einzigen Form.

Dies ist der Fall (wie von cis-Hexahydrophthalsäureanhydrid) von Tropan selbst, von Tropinon, von N-Methylgranatanin.

Zu derselben Ansicht kam auf anderem Wege J. Gadamer<sup>1)</sup>, als es ihm gelang, die aus Tropin entstehende r-Tropinsäure in ihre aktiven Komponenten zu

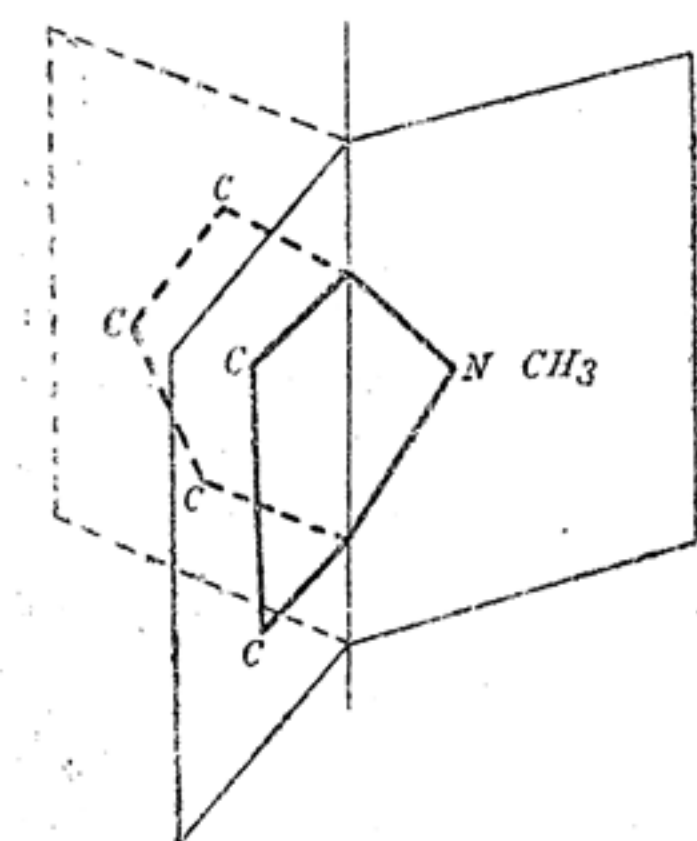


Fig. 1.

spalten. Dieser Versuch wurde als eine Bestätigung dafür angesehen, daß auch im Tropan zwei, und zwar entgegengesetzt gleiche, optisch aktive Kohlenstoffatome vorkommen. Nach dem Ergebnisse könnte freilich Tropan ebensogut ein Racemat sein.

Die Betrachtung betraf das Tropan. Bei den Veränderungen in seinem Molekül von der Raumformel (Fig. 1.) sind die Fälle zu unterscheiden:

1. in denen die innermolekulare Symmetrie des Tropan aufgehoben wird und
2. in denen Cistransisomerie in bezug auf zwei Segmente durch Substitution im dritten hinzutritt. Die Cistransisomerie werde zweckmäßig auf das stickstoffhaltige Segment bezogen.

Zu 1. Eine Veränderung kann in der Nachbarschaft entweder zum d- oder zum l-Brückenträger erfolgen. Hiernach sind zwei optisch aktive, entgegengesetzt

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 239, 294 und 663 (1901). J. Gadamer und T. Amenomiya, Arch. d. Pharm. 242, 1 (1904).

drehende Verbindungen möglich, wirkliche Antipoden; sie vereinigen sich zum Racemat. Dies ist der Fall eines mit Tropinon stellungsisomeren Ketotropans und der des Tropicins, das aus Tropan racemisch entsteht und noch nicht gespalten wurde.

Zu 2. Die Cistransisomerie bedingende Substitution kann ohne Störung der Symmetrie des Tropanmoleküls erfolgen. Dann entstehen zwei optisch inaktive Formen die nicht Bild und Spiegelbild sind und die sich daher chemisch und physiologisch wesentlich unterscheiden. Solche Isomere werden als Tropan und  $\psi$ -Tropan (Fig. 2.),

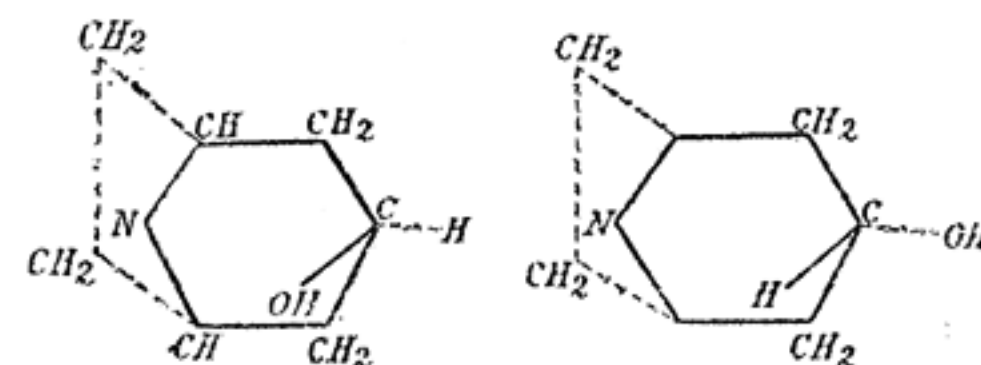


Fig. 2.

als Tropylamin und  $\psi$ -Tropylamin unterschieden.

In diesem Punkte weicht die Erklärung von der Anschauung Gadamers ab, der die Cistransisomerie auf die Beziehung zwischen dem Hydroxyl und der an den Stickstoff gebundenen Methylgruppe zurückführt, also voraussetzt, daß die drei Stickstoffvalenzen nicht in einer Ebene liegen.

Die unter 1. und 2. erörterten Veränderungen können drittens gleichzeitig eintreten und zwar schon durch einen einzigen Substituenten, so beim Isotropylamin und beim Hydroekgonidin (Tropancarbonsäure). Dann sind vier Isomere möglich (Fig. 3):

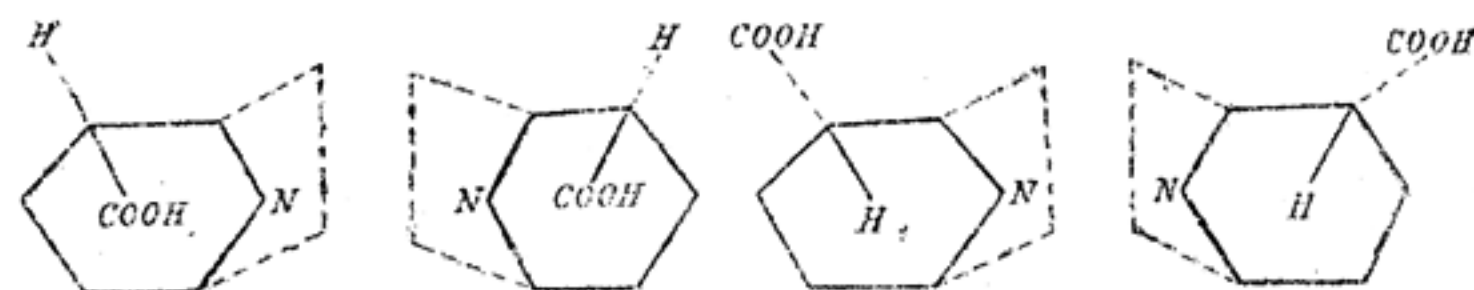


Fig. 3.

Ein solcher Isomeriefall war nicht bekannt, bis vor kurzem J. v. Braun und E. Müller<sup>1)</sup> die Bildung von zwei Hydroekgonidinen aus Anhydroekgonin mitgeteilt haben.

Aus dieser Beobachtung ergibt sich übrigens, daß Anhydroekgonin die Doppelbindung in  $\alpha,\beta$ -Stellung hat. Es entspricht, da das Carboxyl dann keine Cistransisomerie bedingt, in den optischen Verhältnissen dem Tropidin.

### Cocain, Ekgonin.

Beim Ekgonin (Tropincarbonsäure) treten die besprochenen Veränderungen des Tropans gleichzeitig auf: durch das Hydroxyl wird Cistransisomerie hervorgerufen, durch das Carboxyl wird, je nachdem es dem d- oder l-Brückenträger benachbart ist, optische Isomerie und wiederum Cistransisomerie bedingt.

Daher sind Ekgonin und Cocain in 4d- und in 4l-Formen möglich, mithin in vier chemisch verschiedenen Racematen. Die nebenstehende schematische Zeichnung, worin die drei Tropansegmente vertikal auf das Papier projiziert sind, stellt die acht isomeren Ekgonine und Cocaine dar (Fig. 4).

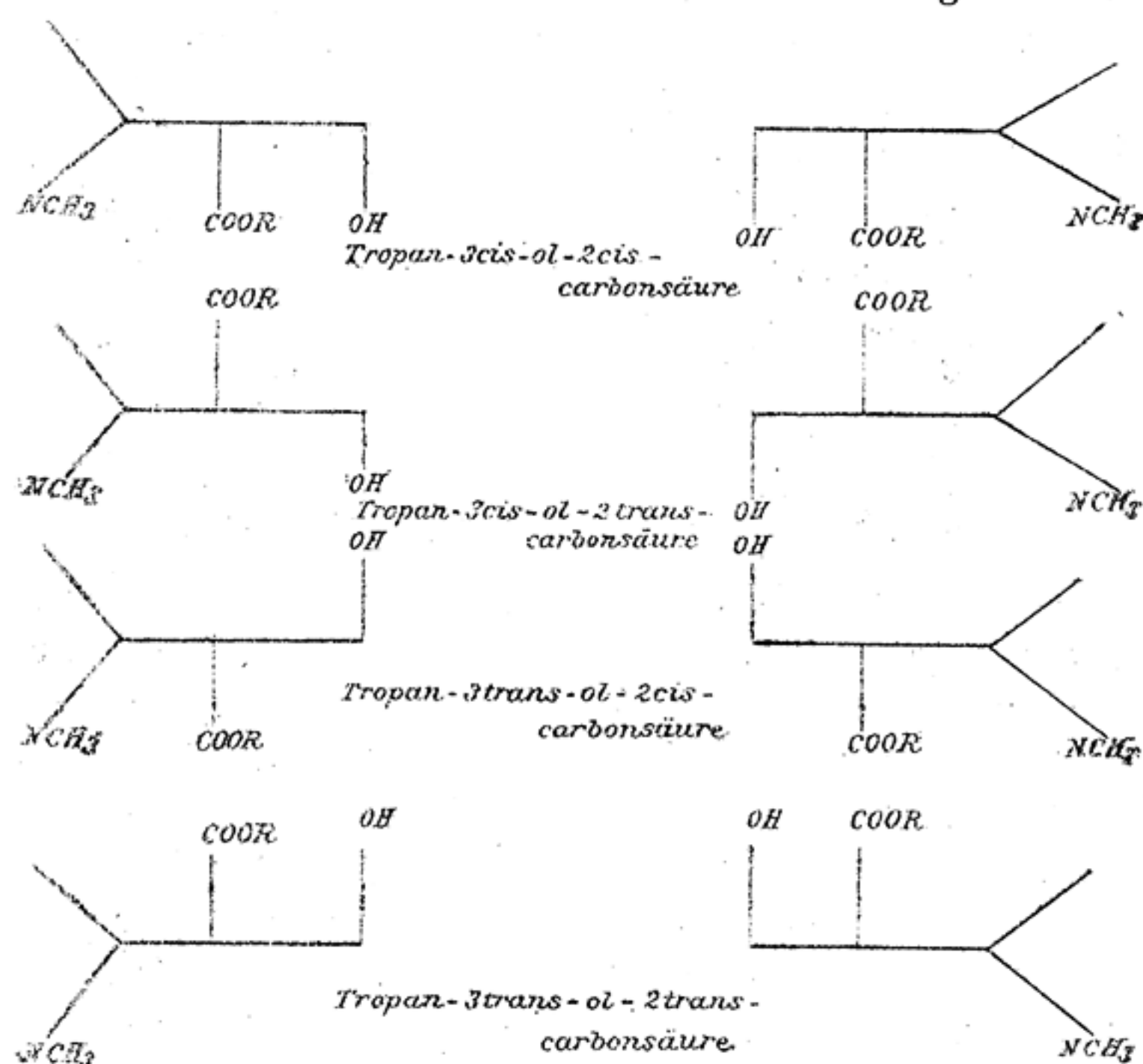
Hinsichtlich der vom Carboxyl bedingten Cistransisomerie existieren fast keine Anhaltspunkte. Da wir im Ekgonin intramolekulare Salzbildung annehmen, so wären wir geneigt anzunehmen, daß von den freien Carbonsäuren nur die cis-Formen auftreten, wodurch sich die angeführten Isomeren auf die Hälfte vermindern würden. Für den Ester des Hydroekgonidins ist es aber J. v. Braun und E. Müller in der erwähnten Arbeit vor kurzem gelungen, die vom Carboxyl bedingte Cistransisomerie zu verwirklichen, indem sie Anhydroekgoninester einerseits mit Platin und Wasserstoff, andererseits mit Natrium und Amylalkohol reduzierten.

Von den Cocainen und Ekgoninen sind zwei optisch aktive und ein Racemat bekannt.

Das alkalilabile l-Ekgonin und das alkalistabile

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 51, 235 (1918).

d-Ekgonin sind nicht Antipoden. Sie entsprechen dem Tropin und  $\psi$ -Tropin und werden daher als l-Ekgonin und

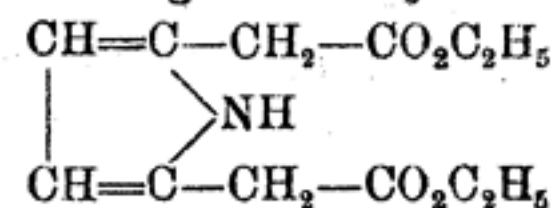


d,  $\psi$ -Ekgonin unterschieden.<sup>1)</sup> Ihre Racemisierung ist theoretisch möglich, aber bei vielen Versuchen nicht gelungen. Das synthetisch erhaltene Racemat ist r,  $\psi$ -Ekgonin.

## Experimenteller Teil.

### I. Pyrrolderivate.

#### Pyrroldiessigsäureäthylester(-2,5),



Der Succinyldiessigester reagiert bei gelindem Erwärmen mit Ammonacetat und löst sich darin. Das

<sup>1)</sup> R. Willstätter und A. Bode, diese Annalen 326, 46 (1902).

Pyrrolderivat krystallisiert rasch aus, es bildet farblose, domatisch begrenzte Prismen vom Schmelzp. 74—75°, die sich aus Alkohol gut umkrystallisieren lassen. Beim Liegen an der Luft bräunen sie sich. In den organischen Lösungsmitteln ist der Ester viel leichter löslich als sein N-Methylderivat.

0,1399 g gaben 0,3094 CO<sub>2</sub> und 0,0901 H<sub>2</sub>O.

	Ber. für C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N	Gef.
C	60,21	60,31
H	7,17	7,20

#### N-Methylpyrroldiessigsäure(-2,5), C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N.

Der von Willstätter und Pfannenstiel beschriebene Äthylester wird mit 10prozentiger methylalkoholischer Kalilauge eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Das auskrystallisierte Dikaliumsalz filtriert man ab und fällt daraus mit Salzsäure die freie Carbonsäure. Sie ist in Wasser mäßig löslich, in verdünnter Mineralsäure und in Alkohol schwer löslich. Aus warmem Wasser krystallisiert sie in nicht leicht farblos zu erhaltenden rhombenförmigen Täfelchen, die im Schmelzpunktrohre, je nach der Art des Erhitzens, um 150° unter Zersetzung und Kohlensäureverlust schmelzen.

0,1104 g erforderten 11,20 cem <sup>n</sup>/<sub>10</sub>-NaOH anstatt ber. 11,21 (mit Phenolphthalein).

0,1682 g gaben 0,3387 CO<sub>2</sub> und 0,0861 H<sub>2</sub>O.

	Ber. für C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N	Gef.
C	54,82	54,79
H	5,58	5,73

Der *Methylester* bildet beim Krystallisieren aus Alkohol lange, dünne Prismen, die meist nadlig ausgebildet, mitunter schief abgeschnitten sind. Schmelzpunkt 170—171°.

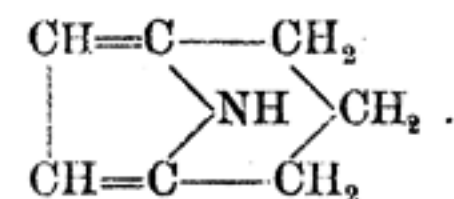
0,1770 g gaben 0,3814 CO<sub>2</sub> und 0,1101 H<sub>2</sub>O.

	Ber. für C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N	Gef.
C	58,63	58,77
H	6,72	6,96

#### Kondensationsversuch.

Beim N-Methylpyrroldiessigester gelingt innere Acetessigesterkondensation nicht. Die Versuche wurden mit Natriumamid und -äthylat, mit und ohne Verdünnungsmittel ausgeführt. Eine Reaktion trat schon bei 100 bis 120° ein, aber die Produkte, obwohl in Soda löslich und beim Sättigen mit Kohlensäure extrahierbar, waren tiefbraun und hochmolekular.

Die Synthese einer dem Tropinoncarbonsäureester entsprechenden wasserstoffärmeren Verbindung erscheint bei räumlicher Betrachtung der Formel ausgeschlossen. Die Substituenten des Pyrrols sind in der Ringebene anzunehmen. Daher würde bei der Verkettung zweier Substituenten des Pyrrols mit einem Brückenglied ein in der Ebene liegendes Gebilde folgender Formel entstehen:



Die Valenzen wären in außerordentlichem Maße abgelenkt; in einem der Ringe würden einspringende Winkel auftreten. Auch beim Benzol kann man, obwohl der Sechsring nicht ganz so ungünstige Aussichten dafür bietet, nicht an zwei meta- oder paraständige Kohlenstoffatome mittels eines zwei- oder dreigliedrigen Segmentes einen Ring angliedern.

Eine Ausnahme scheint das Dihydro-p-indol von J. v. Braun<sup>1)</sup> zu bedeuten. Allein die Existenz dieser Verbindung ist nicht überzeugend nachgewiesen. Ihre große Ähnlichkeit mit dem gewöhnlichen Dihydroindol und der Übergang in die vom Indol nicht zu unterscheidende wasserstoffärmere Base läßt trotz der Sorgfalt, mit der die Reinheit der Ausgangsprodukte erwogen wurde, den Ringschluß in Parastellung sehr ungewiß erscheinen.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 45, 1274 (1912).

## II. Pyrrolidinderivate.

## Hydrierung.

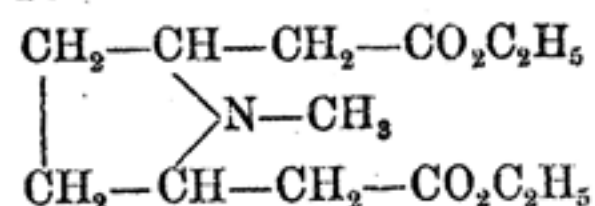
Die Hydrierung ist nach der üblichen Methode mit Platin in Eisessig nicht ausführbar. Anfangs wird etwas Wasserstoff verbraucht, die Absorption kommt aber rasch zum Stillstand. Die von K. Hess<sup>1)</sup> angegebene Abänderung, die im peinlichen Ausschluß von Sauerstoff besteht, ist hier ohne Nutzen. Im Gegenteil gelingt die Reduktion glatt nach dem neuen Verfahren von R. Willstätter und D. Jacquet<sup>2)</sup> mit Hilfe von sauerstoffhaltigem Platin.

10 g N-Methylpyrrolidindiessigester, mit 0,45 g Platinmohr in Eisessig suspendiert, nahmen in 9 Stunden unter fünfmal erforderlicher Aktivierung 1960 ccm Wasserstoff auf (reduziert auf 0° und 760 mm), wovon 150 ccm vom absorbierten Sauerstoff verbraucht wurden; das berechnete Volumen betrug 1784 ccm.

Der Methylester verhielt sich ebenso.

Bei der Hydrierung löst sich der Ester im Eisessig. Man filtriert vom Platin, verdünnt und macht mit Pottasche alkalisch; dann scheidet sich der Ester ölig ab und wird ausgeäthert.

## N-Methylpyrrolidindiessigsäureäthylester,



Es ist möglich, daß sich der Ester aus den Cistransisomeren zusammensetzt. Sein Siedepunkt war aber scharf 162,5° unter 9 mm (Quecksilber im Dampf). Er bildet ein farbloses, dünnflüssiges Öl, das alkalisch reagiert und das zum Lösen in der Kälte 60—70 Teile Wasser erfordert, in der Wärme noch viel mehr. Mit Pikrinsäure, Gold- und Platinchlorwasserstoffsäure entstehen gut krystallisierende, schwer lösliche Salze.

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 46, 3120 (1913).

<sup>2)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 51, 767 (1918).

0,2597 g gaben 0,5770 CO<sub>2</sub> und 0,2078 H<sub>2</sub>O.

	Ber. für C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> N	Gef.
C	60,66	60,60
H	8,94	8,95

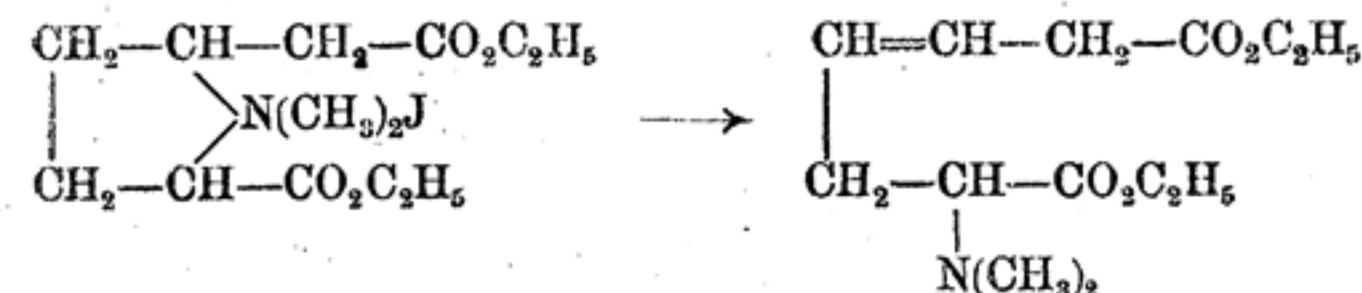
Der Dimethylester ist ähnlich, aber schon in 6 bis 7 Teilen kalten Wassers löslich; er siedet unter 12 mm Druck konstant bei 155,5°.

0,1474 g gaben 0,3108 CO<sub>2</sub> und 0,1114 H<sub>2</sub>O.

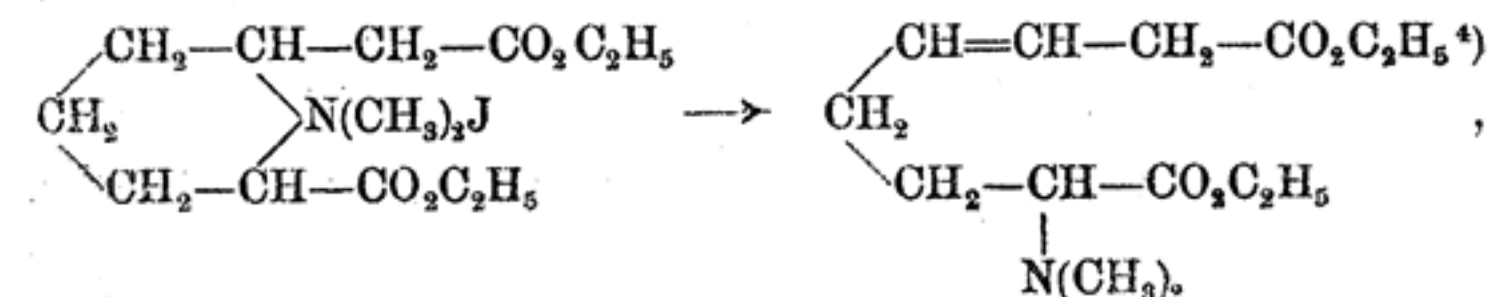
	Ber. für C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N	Gef.
C	57,60	57,51
H	8,36	8,46

## Erschöpfende Methylierung.

Das beschriebene Pyrrolidinderivat ist ein willkommenes Material für die Untersuchung der erschöpfenden Methylierung. Die auffällige Eigentümlichkeit des nächstniedrigen Homologen, des Tropinsäureesters, dessen Jodmethylat von Alkalicarbonat bei gelinder Wärme zum des-Methyltropinsäureester geöffnet wird<sup>1)</sup>, ist auf  $\beta$ -Stellung eines Carboxyls zur Ammoniumgruppe zurückgeführt worden.<sup>2)</sup>



In der Tat verhält sich der kernhomologe Methylgranatsäureester nach A. Piccinini<sup>3)</sup> gleich:



<sup>1)</sup> R. Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. 28, 3271 (1895) und 31, 1534 (1898).

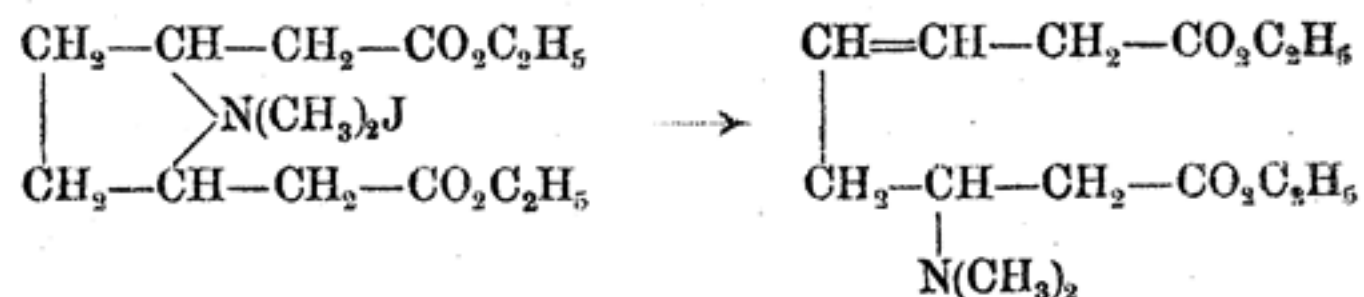
<sup>2)</sup> R. Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. 35, 591 (1902).

<sup>3)</sup> Rend. d. R. Acc. d. Lincei VIII, 2. sem., 135 (1899).

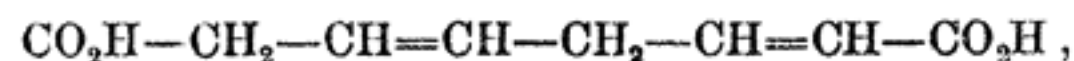
<sup>4)</sup> Die hypothetische Formel der des-Dimethylgranatsäure von Piccinini ist nun zu berichtigen. Sie ist nicht  $\beta$ -, sondern  $\alpha$ -Aminosäure.

hingegen N-Methylpyrrolidin- und -piperidin- $\alpha_1, \alpha_2$ -dicarbonsäureester<sup>1)</sup> ganz anders; ihre Jodmethyle sind beständig.

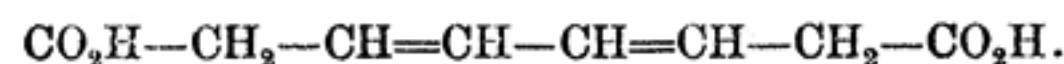
Der Methylpyrrolidindiessigester entspricht beim Abbau genau seinem Vorbild, dem Tropinsäureester:



Das Endprodukt ist eine *Octadiensäure*. Sie ist nicht identisch mit der von A. Piccinini beim Abbau des Pseudopelletierins erhaltenen Säure  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$ . Wahrscheinlich enthält die letztere die Doppelbindungen in  $\Delta^2$  und  $\Delta^1$ :



das neue Isomere beide in  $\Delta^2$ :



*N-Methylpyrrolidindiessigesterjodmethylat*. Der Ester reagiert auch unverdünnt mit Jodmethyl so langsam, daß die Bildung des krystallisierenden Jodmethyle mehrere Tage erfordert. Es ist in Wasser und Alkohol spielend, auch in Essigester leicht löslich und krystallisiert aus der alkoholischen Lösung bei tiefem Abkühlen in Täfelchen vom Schmelzp.  $78^\circ$ .

24,92 mg gaben 14,95 AgJ.

	Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NJ}$	Gef.
J	31,8	32,4

Zur Aufspaltung erwärmten wir das Jodid mit konz. Kaliumcarbonatlösung und zwar, um Verseifung der Estergruppen zu vermeiden, nur wenige Minuten bis auf  $60^\circ$ . Das Ammoniumsalz verwandelt sich in ein oben schwimmendes Öl, das mit Äther mischbar ist. Dasselbe ist in Wasser mäßig löslich und reagiert alkalisch; es

addiert in rascher Reaktion von neuem Jodmethyl. Das zweite, ebenfalls krystallisierte Jodid wird beim Kochen mit Natronlauge unter Entbindung von Trimethylamin gespalten. Beim Ansäuern krystallisiert in haarfeinen Nadelchen die ungesättigte Säure aus, die in kaltem Wasser sehr schwer, in heißem beträchtlich löslich ist. Ihr Schmelzpunkt ist von der Art des Erhitzens abhängig und liegt unscharf bei  $260^\circ$ ; die Octadiensäure von Piccinini schmolz bei  $228^\circ$ .

0,1002 g gaben 0,2069  $\text{CO}_2$  und 0,0537  $\text{H}_2\text{O}$ .

	Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$	Gef.
C	56,44	56,30
H	5,93	5,99

### III. Tropanderivate.

#### Die Kondensation.

Die innere Kondensation des Pyrrolidindiessigesters läßt sich mit Natriumäthylat, Natriumamid und am besten mit pulverförmigem Natriummetall bewirken. Zur Einleitung der Reaktion muß die Temperatur hochgesteigert werden, auf etwa  $170^\circ$  (Therm. in der Masse). Dann wird aber so viel Wärme frei, daß sich viel von dem Produkt unter Entwicklung von Methylamin zersetzen kann. Mit einem kleinen Kunstgriff, nämlich durch Zusatz von Cymol (Siedep.  $175^\circ$ ), wird diese Gefahr vermindert und die Ausbeute verbessert.

*N-Methylpyrrolidindiessigsäureäthylester* wird in Mengen von 10 g mit dem gleichen Gewicht Cymol verdünnt und mit 2 g feinstem Natriumpulver in einem möglichst kleinen Kölbchen mit abwärts gerichtetem Kühler im Ölbad erhitzt. Erst über  $160^\circ$  tritt starkes Aufwallen ein und es entsteht Alkohol, der zum Teil abdestilliert, zum Teil vom Natrium gebunden wird. Es scheint zweckmäßig zu sein, die Entfernung des Alkohols zu begünstigen. Mit ihm entweicht etwas Methylamin. Die Temperatur steigt kaum über  $172^\circ$ . In 10 Minuten

<sup>1)</sup> R. Willstätter und R. Lessing, Ber. d. d. chem. Ges. 35, 2065 (1902).



ist die Reaktion beendet, und das Produkt, das man rasch abkühlt, erstarrt zu einer bräunlichen Masse, die sich in Wasser klar und mit wenig Farbe löst. Von unverändertem Ester kann man nur wenig ausäthern.

Der Dimethylester zeigt das gleiche Verhalten bei der Kondensation, aber die Zersetzung ist stärker und die Ausbeute schlechter.

Das Kondensationsprodukt enthält den Tropinon-carbonsäureester. Die angesäuerte Lösung gibt mit Eisenchlorid intensive und beständige Violettfärbung. Beim Sättigen mit Pottasche scheidet sich der Ester als dickes, bräunliches Öl ab, das beim Stehen in der Kälte zur Krystallisation neigt. Die Löslichkeitsverhältnisse, nicht die einer gewöhnlichen Base, sondern eher die einer Ammoniumverbindung, sind für die Isolierung ungünstig. Das Rohprodukt ist in Wasser spielend, in Alkohol sehr leicht löslich, in Amylalkohol wenig, in Äther und Chloroform fast unlöslich.

### Tropinon.

Das Kondensationsprodukt liefert Tropinon durch die Ketonspaltung beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure. Die Ausbeute an entstandenem  $\beta$ -Ketonsäureester wird daher durch eines der charakteristischen und schwer löslichen Derivate des Ketons bestimmt. Aus 8 g Pyrrolidindiessigester gewannen wir 2,9 g Tropinonpikrat entsprechend 24,8 Prozent der theoretischen Ausbeute; der Dimethylester, ebenfalls 8 g, lieferte 0,9 g Pikrat, d. i. 6,8 Proz. der Theorie.

Das Reaktionsprodukt aus 8 g Ester wurde in mit Äther überschichtete 10prozentige Schwefelsäure eingetragen. Nach dem Abheben der ätherischen Cymollösung säuerte man die Flüssigkeit mit stärkerer Säure zu einem Gehalt von 10 Proz.  $H_2SO_4$  an und kochte einige Stunden unter Rückfluß, bis eine Probe keine Eisenchloridreaktion mehr gab. Darauf sättigten wir die Flüssigkeit mit Ätzkali und extrahierten sie erschöpfend

mit Äther. Die ätherische Lösung wurde mit ätherischer Pikrinsäure gefällt und der Äther über dem Pikrate auf  $\frac{1}{2}$  Liter eingeeengt. Dann filtrierten wir das Pikrat ab, das nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei  $220^\circ$  schmolz und mit der Beschreibung von Willstätter<sup>1)</sup> übereinstimmte.

Aus dem pikrinsauren Salz wurde die Base mit Kalilauge frei gemacht. Das Rohprodukt krystallisierte in flachen Spießen vom Schmelzpt.  $39^\circ$ , während reines, trockenes Tropinon bei  $41-42^\circ$  schmilzt. Das synthetische Präparat stimmte mit dem Derivat des natürlichen Tropins in allen Merkmalen überein, besonders in der charakteristischen Dibenzalverbindung<sup>2)</sup>, die in gelben Prismen krystallisierte und bei  $151^\circ$  schmolz. (Nach Willstätter  $152^\circ$ ; Mischprobe  $151^\circ$ ).

I. 20,555 mg gaben 62,60  $CO_2$  und 12,585  $H_2O$ .

II. 20,060 mg „ 61,24  $CO_2$  „ 11,67  $H_2O$ .

	Ber. für $C_8H_{13}ON$	Gef.	
		I	II
C	60,24	60,57	60,62
H	8,62	8,45	8,76

Die krystallographische Untersuchung der Dibenzalverbindung von synthetischem Tropinon sowie aus der Base pflanzlicher Herkunft verdanken wir der Freundlichkeit des Hrn. Dr. Herm. Steinmetz im Institut des Hrn. Geheimrat von Groth. Er fand die beiden Präparate identisch. In jedem von ihnen zeigten sich rhombische und monokline Krystalle. Bei raschem Abkühlen warmer Lösungen in Alkohol oder Aceton entstehen die rhombischen, bei langsamem Verdunsten der Lösungen bei  $20^\circ$  die monoklinen Krystalle.

1. Labile, rhombisch bipyramidale Form:

$$a : b : c = 0,3975 : 1 : 0,3453$$

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 29, 293 (1896).

<sup>2)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. 30, 731 (1897); 30, 2716 (1897); 31, 1588 (1898).

Beobachtete Formen:  $m\{110\}$ ,  $r\{101\}$ ,  $q\{011\}$ . Prismatische Krystalle nach  $m$ , am Ende häufig nur  $r$ ; untergeordnet  $q$ .

2. Stabile, monoklin prismatische Form.

$$a : b : c = 3,0389 : 1 : 1,8895; \beta = 111^\circ 33'.$$

Beobachtete Formen:  $a\{100\}$ ,  $o\{001\}$ ,  $m\{110\}$ ,  $r\{101\}$ ,  $q\{10\bar{1}\}$ .

Stets nach der  $b$ -Achse prismatisch ausgebildete Krystalle, bald nach  $a$ , bald nach  $c$  etwas tafelig.  $q$  zwar meist schmaler, aber häufiger vorhanden als  $r$ .

### $r, \psi$ -Ekgoninmethylester, $C_{10}H_{17}O_3N$ .

Während für die Ausbeute an Tropinoncarbonsäureester bei der Synthese nur das erhaltene Tropinon maßgebend ist, wird die Existenz des nicht analysierten  $\beta$ -Keton säureesters durch sein Reduktionsprodukt, den Ekgoninester, bewiesen. Wie die wenig beständige Tropinoncarbonsäure bei der partiellen Synthese von Willstätter und Bode sofort mit Natriumamalgam auf  $r$ -Ekgonin verarbeitet wurde, so ist nun das Rohprodukt der Einwirkung von Natrium auf Pyrrolidindiessigester durch Reduktion in den bekannten krystallisierenden  $r$ -Ekgoninester, der sich von viel sirupösen Nebenprodukten trennen ließ, übergeführt und in dieser Form identifiziert worden. Obwohl dafür der Methylester nötig war, verdiente für die Kondensation der Äthylester der Pyrrolidindiessigsäure den Vorzug. Wir verwandelten den Ekgoninäthylester durch Umestern oder Verseifen und Wiederverestern in die Methylverbindung.

Für eine Darstellung dienten 40 g, für eine Wiederholung 25 g Methylpyrrolidindiessigester. Im letzteren Fall betrug nach verschiedenen Reinigungsvornahmen die Ausbeute an Krystallen des Ekgoninmethylesters 0,6 g, die sich aus 4,6 g öligem Produkt, von in der Hauptsache gleicher Zusammensetzung, ausgeschieden hatten.

Das Produkt der Kondensation (aus 25 g) trugen wir unter Kühlung in Eiswasser ein und stumpften zu

gleicher Zeit, um Zersetzung des Tropinoncarbonsäureesters zu verhüten, das Alkali durch Einleiten von Kohlensäure ab. Etwas unveränderten Pyrrolidindiessigester entfernten wir zunächst zusammen mit dem Cymo durch wiederholtes Ausäthern, wodurch kein Keton säureester verloren geht; dann wurde die Flüssigkeit mit Salzsäure schwach angesäuert und von Harz abfiltriert. Darauf reduzierten wir in der durch Zutropfen von verdünnter Salzsäure stets schwach sauer gehaltenen Flüssigkeit unter Kühlung und starkem Rühren mit einem Überschuß von eisenfreiem Natriumamalgam so lange, bis die Eisenchloridreaktion ausblieb. Man trennte vom Quecksilber ab, säuerte zu einem Gehalt von 5 Proz. Chlorwasserstoff an und verseifte durch stundenlanges Kochen am Rückflußkühler. Dann wurde neutralisiert, völlig eingedampft und die scharf getrocknete braune Salzmasse in 800 ccm Holzgeist suspendiert und mit Chlorwasserstoff bearbeitet. Bei der üblichen Isolierung des Esters mit Pottasche und Äther blieb eine größere Menge dicken bräunlichen Öles ungelöst zurück. Die ätherische Lösung hinterließ ein gelbliches, ziemlich leichtflüssiges Öl, das bald zu einem Krystallbrei erstarrte. Wir verdünnten ihn mit Essigester, worin sich der  $r$ -Ekgoninester schwer löst, und trennten so die Krystalle von den öligen Nebenprodukten.

Der  $r, \psi$ -Ekgoninmethylester bildete Prismen, die sofort und nach nochmaligem Umkrystallisieren den von Willstätter und Bode angegebenen Schmelzpt. 125 bis 126° zeigten und bei der Mischprobe mit dem Präparat der alten partiellen Synthese behielten.

20,505 mg gaben 45,54  $CO_2$  und 15,97  $H_2O$ .

	Ber. für $C_{10}H_{17}O_3N$	Gef.
C	60,24	60,57
H	8,62	8,76

Das Jodmethylat des Esters krystallisierte aus Alkohol in büschelförmig gruppierten Nadeln vom Schmelzpunkt 182,5°, wie Willstätter und Bode angegeben haben.

*d,ψ-Cocain.* Den Ester erwärmten wir in Toluollösung mit überschüssigem Benzoesäureanhydrid unter Rückfluß. Nach Abdestillieren des Toluols unter vermindertem Druck wurde der hinterbleibende Sirup mit ätherischer Chlorwasserstoffsäure verrieben und durch Ausäthern von Benzoesäureanhydrid befreit. Aus dem salzsauren Salze erhielten wir durch Versetzen mit Soda und Ausäthern das Cocain in fast quantitativer Ausbeute. Es wirkte anästhetisch. Aus Ligroin krystallisierte es in prächtigen, sechsseitigen Blättchen, die bei 81,5° schmolzen (nach Willstätter und Bode ziemlich scharf bei 80°) und im übrigen mit der Beschreibung von Willstätter und Bode übereinstimmten.

0,0912 g gaben 0,0573 CO<sub>2</sub> und 0,2256 H<sub>2</sub>O.

	Ber. für C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> N	Gef.
C	67,27	67,46
H	6,99	7,00

Hr. Dr. Steinmetz, der das *r*-Cocain 1902 gemessen hatte, war so freundlich, auch das neue Präparat krystallographisch zu untersuchen und uns die folgenden Angaben zu machen.

„Drei Kryställchen, die aus Ligroin krystallisiert worden waren, zeigten geometrisch völlige Identität mit dem früher gemessenen, von Willstätter und Bode dargestellten *r*-Cocain. Die Kombination war die gleiche, Tafelchen und kurze Prismen von  $c\{001\}$ ,  $a\{100\}$ ,  $m\{110\}$ . Die Flächen waren aber gut spiegelnd, und das von diesem Material abgeleitete Achsenverhältnis dürfte genauer als das früher aufgestellt sein.

	Beobachtet	Berechnet
$a : c = (100) : (001) =$	$^*60^\circ 32'$	
$m : m = (110) : (1\bar{1}0) =$	$^*103^\circ 8'$	
$c : m = (001) : (110) =$	$72^\circ 9'$	$72^\circ 11\frac{1}{2}'$
$a : b =$	1,4474	

Ohne deutliche Spaltbarkeit. Ätzfiguren auf  $c$  symmetrisch.“

### Verhalten des $\psi$ -Ekgoninesters bei erschöpfender Methylierung.

Bekanntlich werden die Jodmethylate der Ekgonin- und Anhydroekgoninester durch Kochen mit Alkalien in Dimethylamin und Cycloheptatriencarbonsäure gespalten.<sup>1)</sup> In dieser Reaktion unterscheiden sich voneinander einerseits gewöhnliches Ekgonin, andererseits das sog. Rechts-ekgonin und das synthetische Racemat in merkwürdiger Weise, was bisher übersehen worden ist.

Beim gewöhnlichen Ekgoninesterjodmethylat tritt die Spaltung sehr leicht ein; es entbindet beim Erwärmen mit verdünnter Natronlauge sofort Dimethylamin. Die isomere Verbindung ist weit beständiger, so daß das Jodmethylat im kurzen Reagenzglasversuch überhaupt nicht die Spaltung zeigt.

0,5 g reinstes *d*-Ekgoninesterjodmethylat gaben bei 10 Minuten langem Kochen mit 10 ccm 10 prozentiger Natronlauge keine Spur von Dimethylamin, während unter genau gleichen Umständen das gewöhnliche *l*-Ekgoninderivat schon in einer Minute völlig gespalten war.

Erst bei langem Kochen der  $\psi$ -Ekgoninverbindung mit konzentrierterem Alkali tritt die Aufspaltung ebenfalls ein. 1 g *d*-Ekgoninester war nach zweistündigem Erhitzen mit 50 g 25 prozentiger Natronlauge am absteigenden Kühler, aber unter Ergänzung des abdestillierenden Wassers, zur Hälfte zersetzt.

Das Jodmethylat aus synthetischem *r*-Ekgoninester verhält sich genau wie das des Rechtsekgoninesters. Dadurch wird die Annahme von Willstätter und Bode bewiesen, daß das synthetische Ekgonin nicht zum natürlichen *l*-Ekgonin gehört und die Wahrscheinlichkeit verstärkt, daß es das Racemat des sogenannten Rechtsekgonins ist.

<sup>1)</sup> A. Einhorn und Y. Tahara, Ber. d. d. chem. Ges. 26, 324 (1893); A. Einhorn und A. Friedländer, Ber. d. d. chem. Ges. 26, 1482 (1893). — R. Willstätter und A. Bode, diese Annalen 326, 69 (1902).