

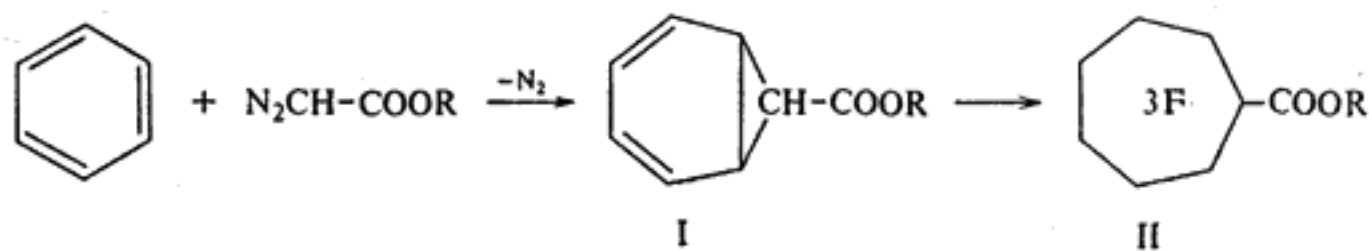
Ann. Chem. 605, 24-32 (1957)

EIN NEUER SYNTHETISCHER WEG IN DIE TROPAN-REIHE

VON CHRISTOPH GRUNDMANN UND GERHARD OTTMANN*

Durch Anlagerung von Ammoniak und primären aliphatischen Aminen an die isomeren Cycloheptatrien-carbonsäuren werden Tropanderivate erhalten; mit Methylamin ist das *racem.* Anhydroekgonin in guter Ausbeute zugänglich. Diese Reaktion stellt eine neue Totalsynthese der Tropa-Alkaloide dar, ausgehend von Benzol, Diazoessigester und Methylamin.

Vor einiger Zeit haben wir über eine verbesserte Darstellungsweise der isomeren Cycloheptatrien-carbonsäuren (II) nach der BUCHNERSchen Reaktion, ausgehend von Benzol und Diazoessigester, berichtet¹⁾.



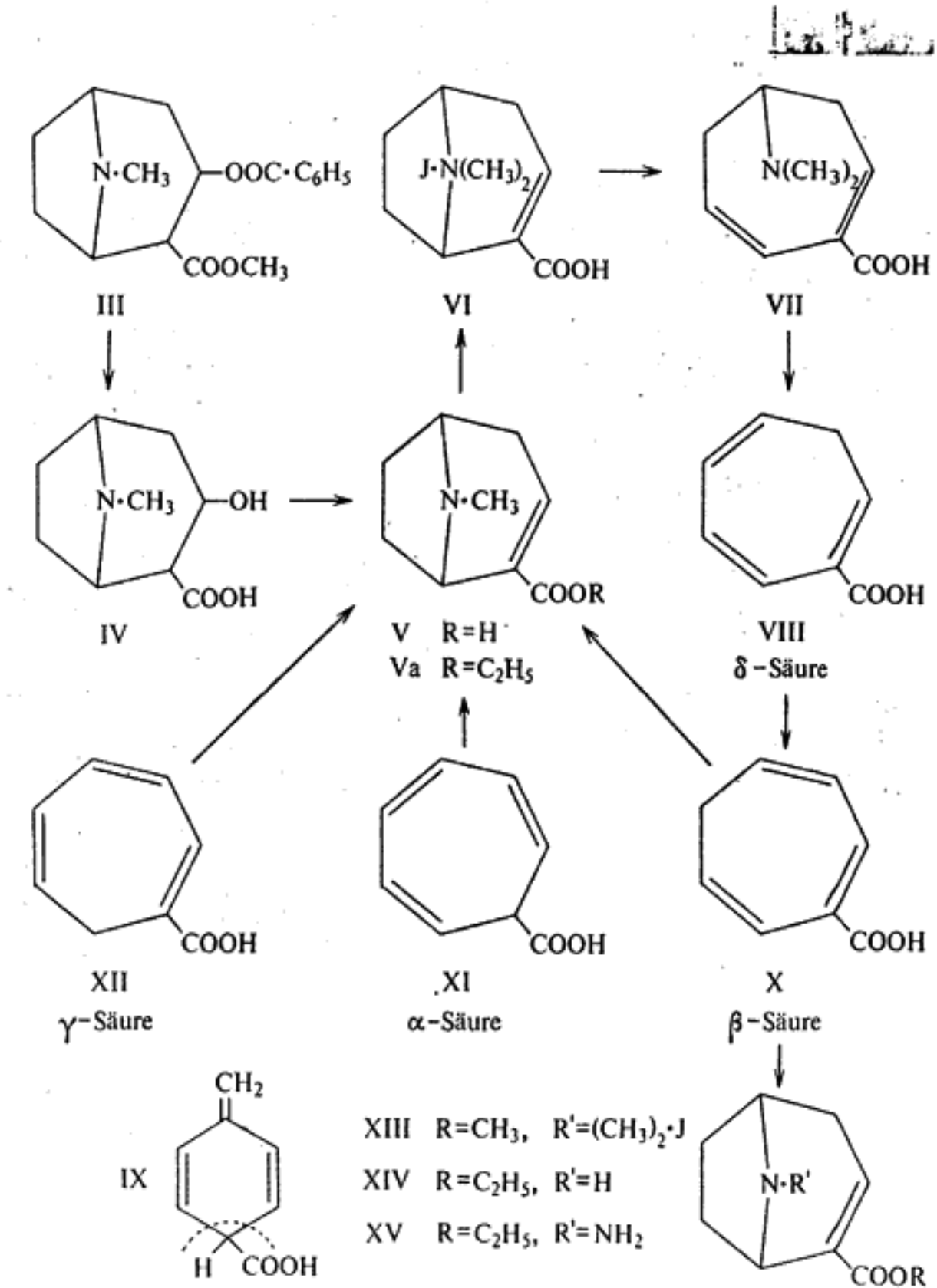
¹⁵⁾ R. GREWE, A. MONDON und E. NOLTE, Liebigs Ann. Chem. 564, 185 (1949).

* Die vorliegende Arbeit wurde unter Project 116 B der OHIO STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION mit Unterstützung der OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, New York, N. Y., durchgeführt.

¹⁾ Ch. GRUNDMANN und G. OTTMANN, Liebigs Ann. Chem. 582, 163 (1953).

Die von der klassischen Strukturlehre geforderten vier Isomeren sind seit langem sämtlich bekannt und von ihren Entdeckern als α -, β -, γ - und δ -Säure bezeichnet worden^{2,3)}. Drei dieser Isomeren (α, β, γ) entstehen aus dem Norcaradien-carbonsäureester (I) durch thermische Umlagerung bzw. unter der Einwirkung von verd. oder konz. Alkali. Das vierte mögliche Isomere, die δ -Cycloheptatrien-carbonsäure, ist auf einem völlig anderen Wege, nämlich durch Abbau des Cocains, zuerst von A. EINHORN erhalten worden. Aus Cocain (III) entsteht durch Verseifung bekanntlich Ekgonin (IV), daraus durch Wasserabspaltung Anhydroekgonin (V, Ekgonidin), dessen Jodmethylat (VI), einem anomalen Hofmannschen Abbau unterliegend, schon bei ganz vorsichtiger Behandlung mit Alkali die Stickstoffbrücke unter Ausbildung von zwei weiteren Doppelbindungen abspaltet und dabei in die δ -Cycloheptatrien-carbonsäure (VIII) übergeht. Diese Säure hat in der Konstitutionsermittlung der Tropa-Alkaloide eine bedeutende Rolle gespielt. Von ihrem Entdecker war sie ursprünglich als Methylendihydrobenzoesäure (IX) formuliert worden; die Erkenntnis ihrer wahren Natur als eines Cycloheptan-Derivats ist eine der wesentlichsten frühen Leistungen R. WILLSTÄTTERS auf diesem Gebiet gewesen³⁾.

In Bezug auf die Lage der Doppelbindungen haben wir die Struktur der δ -Säure sowie der anderen drei Isomeren auf Grund experimenteller Befunde und der zwischen den vier Säuren bestehenden Umwandlungsmöglichkeiten einer Revision unterziehen müssen, die dazu geführt hat, für die vier Säuren die Formeln VIII, X, XI und XII vorzuschlagen¹⁾.



²⁾ E. BUCHNER und Th. CURTIUS, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 2377 (1885); E. BUCHNER, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, 632 (1897); E. BUCHNER und F. LINGG, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, 2247 (1898); W. BRAREN und E. BUCHNER, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 982 (1901).

³⁾ A. EINHORN und Y. TAHARA, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, 324 (1893); A. EINHORN und R. WILLSTÄTTER, Ber. deutsch. chem. Ges. 27, 2823 (1894); Liebigs Ann. Chem. 280, 96 (1894); R. WILLSTÄTTER, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, 1534 (1898).

Die auffällige Leichtigkeit, mit welcher die δ -Säure beim Hofmannschen Abbau unter milden Bedingungen die Stickstoffbrücke beidseitig abspaltet, — die als Zwischenstufe zu erwartende Dimethylamino-cycloheptadien-carbonsäure (VII) ist nicht faßbar — hat uns dazu angeregt, zu versuchen, ob nicht umgekehrt auch die *Anlagerung von Aminen* an das ungesättigte System der Cycloheptatrien-carbonsäuren erreichbar ist, womöglich unter Ausbildung eines bicyclischen Heteroringsystems, von dem eventuell interessante pharmakologische Eigenschaften zu erwarten wären. Für solche Versuche ist allerdings — ganz abgesehen von ihrer schlechten Zugänglichkeit — die δ -Säure kaum geeignet, da sie schon bei sehr milder Einwirkung von Alkalien in die isomere β -Säure übergeht⁴⁾.

Wir haben deshalb unsere Versuche mit der β -Cycloheptatrien-carbonsäure (X) begonnen. Anilin wirkt auf X auch bei längerem Erhitzen auf 175° nicht im gewünschten Sinne ein; neben Harzen wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial erhalten. Mit *Methylamin* in wäßriger oder alkoholischer Lösung im Autoklaven bei etwa 120–130° reagiert die β -Säure jedoch überraschend glatt unter Bildung einer einfach ungesättigten, tertiären Aminosäure, die in Form ihres Äthylesters in 65–70-proz. Ausbeute isoliert wurde. Die physikalischen Konstanten sowie das Infrarot-Spektrum (Abb.)

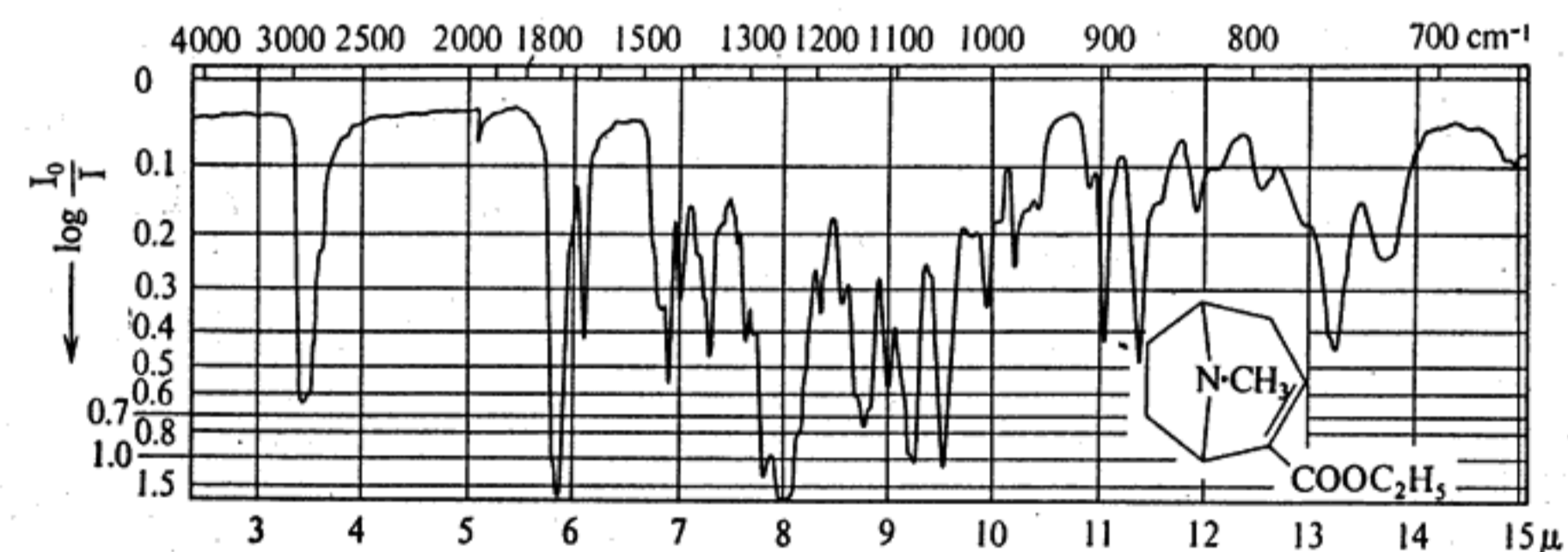


Abbildung. IR-Spektrum des synthetischen dl-Anhydroekgonin-äthylesters.
Ohne Lösungsmittel

dieser Verbindung sind — abgesehen von der fehlenden optischen Aktivität — identisch mit denen des aus natürlichem l-Cocain bereiteten l-Anhydroekgonin-äthylesters (Va). Ebenso ist die aus dem synthetischen Ester bereitete freie Aminosäure nicht von Anhydroekgonin (V) zu unterscheiden. Da das *racem.* Anhydroekgonin im Rahmen der synthetischen Arbeiten R. WILLSTÄTTERS⁵⁾ nur als Jodmethylat des Anhydroekgonin-methylesters (XIII) charakterisiert worden ist, haben wir aus unserem synthe-

tischen Produkt dieses Derivat dargestellt und im Schmelzpunkt mit den Angaben der Literatur übereinstimmend gefunden⁶⁾.

Ein weiterer Konstitutionsbeweis ist durch die Überführung des synthetischen dl-Anhydroekgonin-äthylesters in die δ -Cycloheptatrien-carbonsäure (gemäß Va → VI → VIII) gegeben, die unter genau denselben Bedingungen wie beim natürlichen Ester verläuft. Gleichzeitig stellt dieser Abbau auch eine bequemere Darstellungsweise für die vierte isomere Cycloheptatrien-carbonsäure dar. Die so erhaltene δ -Säure hat sich in allen Eigenschaften mit der aus natürlichem Cocain gewonnenen als identisch erwiesen.*)

Die *Spaltung des synthetischen Anhydroekgonin-äthylesters in die beiden optischen Antipoden* begegnet erheblichen Schwierigkeiten. L-Äpfelsäure, D-Weinsäure, d-10-Camphersulfonsäure und 3-Brom-d-camphersulfonsäure-7 eignen sich nicht, da sie alle nur schlecht kristallisierende Salze geben. Besseren Erfolg hatten wir mit der Dibenzoyl-D-weinsäure, die W. LANGENBECK zuerst für die Spaltung von Aminosäureestern empfohlen hat⁷⁾. Aus dem Gemisch der diastereomeren sauren Salze läßt sich durch wiederholtes Auskochen mit großen Mengen Äthylacetat das *saure Dibenzoyl-D-weinsäure Salz des (–)-Anhydroekgonin-äthylesters optisch rein* isolieren. Beim Umkristallisieren dieses Salzes aus Alkohol trat jedoch wieder teilweise Racemisierung ein. Auch bei der Zerlegung des Salzes, die wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser in 50-proz. Alkohol durchgeführt werden mußte, konnte eine teilweise Racemisierung des (–)-Anhydroekgonin-äthylesters trotz schnellem Arbeiten bei tiefer Temperatur nicht völlig vermieden werden. Ähnlichen Schwierigkeiten ist R. WILLSTÄTTER auch schon bei seinen Versuchen zur Spaltung von Cocainderivaten begegnet⁸⁾.

Unter den oben beschriebenen Bedingungen lagern auch α - und die γ -Cycloheptatrien-carbonsäure (XI bzw. XII) Methylamin an, wobei als einzig isolierbares Reaktionsprodukt ebenfalls dl-Anhydroekgonin entsteht. Aus der α -Säure werden sogar noch bessere Ausbeuten (bis zu 76% d.Th.) an Va erhalten, während die γ -Säure wesentlich schlechtere Ausbeuten an Va liefert. Für praktische Zwecke wird jedoch nur die β -Säure wegen ihrer leichten Zugänglichkeit als Ausgangsmaterial in Frage kommen.

Es erscheint uns sehr bemerkenswert, daß von den zahlreichen Möglichkeiten, die theoretisch für die Bildung einer bicyclischen Aminocarbonsäure aus den isomeren Cycloheptatrien-carbonsäuren und Methylamin bestehen — selbst wenn man die

**Anmerkung bei der Korrektur* (12. 3. 1957): In einer vorläufigen Mitteilung über die Konstitution der BUCHNERSCHEN Säuren kommen W. v. E. DOERING und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 78, 5448 [1956], zu der Auffassung, daß die δ -Säure ein schwer trennbares Gemisch von α - und β -Säure sei. Dem steht — neben anderen experimentellen Befunden — die Leichtigkeit entgegen, mit der sich δ -Säure unter sehr milden Bedingungen quantitativ (?) in β -Säure umlagert. Die α -Säure soll unter diesen Bedingungen stabil sein. Erst durch energichere Alkalieinwirkung geht sie in die γ -Säure über. Mit der Aufklärung dieser Widersprüche sind wir z. Zt. beschäftigt.

⁶⁾ Nach einer Privatmitteilung von Dr. H. MÄDER, Darmstadt, ist das Originalpräparat leider nicht mehr vorhanden, so daß ein direkter Vergleich nicht möglich war.

⁷⁾ W. LANGENBECK und G. ZIMMERMANN, Chem. Ber. 84, 524 (1951).

⁸⁾ R. WILLSTÄTTER, O. WOLFES und H. MÄDER, Liebigs Ann. Chem. 434, 114 (1923).

⁴⁾ Ch. GRUNDMANN und G. OTTMANN, Liebigs Ann. Chem. 582, 166 (1953); vgl. auch A. EINHORN und A. FRIEDLAENDER, Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 1482 (1893).

⁵⁾ E. WILLSTÄTTER, O. WOLFES und H. MÄDER, Liebigs Ann. Chem. 434, 137 (1923).

Systeme mit Dreier- und Vierer-Ringen ausschließt — nur dasjenige, allein bzw. in weitaus überwiegender Menge, gebildet wird, das der *natürlich vorkommenden Struktur der Tropa-Alkaloide* entspricht. Eine Erklärung für diese Spezifität der Reaktion vermögen wir nicht zu geben, umsoweniger, als die α -, β - und γ -Säure unter den Reaktionsbedingungen an sich stabil sind und nicht ineinander übergehen.

Die Reaktion ist insofern spezifisch in Bezug auf das Ausgangsmaterial, als sie weder mit dem Norcaradien-carbonsäureester (I) noch mit der isomeren bicyclischen Säure $C_8H_8O_2$ unbekannter Konstitution¹⁾ gelingt. In beiden Fällen tritt mit Methylamin weitgehende Verharzung ein.

Hinsichtlich der *Aminkomponente* ist die Reaktion insofern spezifisch als, wie bereits erwähnt, Anilin und andere aromatische Amine nicht reagieren. Sekundäre aliphatische Amine wie Dimethylamin lagern sich ebenfalls nicht an; das zu erwartende Reaktionsprodukt VII sollte ja auch beim Hofmannschen Abbau des Anhydroekgonins entstehen, ist aber bekanntlich nicht faßbar, sondern geht spontan in die δ - bzw. β -Cycloheptatrien-carbonsäure über. Neben homologen primären aliphatischen Aminen reagiert *Ammoniak* und, interessanterweise, auch *Hydrazin* zu den analogen Tropenderivaten XIV und XV, allerdings in wesentlich schlechterer Ausbeute. Da bekanntlich auch homologe Cycloheptatrien-carbonsäuren aus Benzolhomologen nach der BUCHNERSchen Synthese prinzipiell zugänglich sind⁹⁾, eröffnen sich hierdurch weite Möglichkeiten für die Darstellung anderer nur schwierig zugänglicher, neuartiger, pharmakologisch interessanter Tropenderivate.

Schließlich ist durch die beschriebene Reaktionsfolge auch, ausgehend von so einfachen Bausteinen wie Benzol, Diazoessigester und Methylamin, eine *neue Total-synthese* der natürlich vorkommenden Tropa-Alkaloide im Prinzip gegeben, da das Anhydroekgonin bereits vor geraumer Zeit in Ekgonin (IV) übergeführt worden ist¹⁰⁾. Von dl-Ekgonin ausgehend, lassen sich leicht Atropin und — wesentlich schwieriger — die raumisomeren Cocaine gewinnen. Um praktisch verwertbar zu werden, müßte allerdings die Überführung von Anhydroekgonin in Ekgonin noch methodisch erheblich verbessert werden.

Der OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, New York, insbesondere der E. R. SQUIBB Division, möchten wir für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit ergebenst danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert

Anlagerung von Methylamin an β -Cycloheptatrien-carbonsäure

a) *dl-Anhydroekgonin aus freier β -Säure und Methylamin-hydrochlorid in Wasser.* Eine Lösung von 40 g reiner β -Säure und 12 g Natriumhydroxyd in 150 ccm Wasser wird mit einer

⁹⁾ E. BUCHNER und L. FELDMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3509 (1903).

¹⁰⁾ A. EINHORN, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 3036 (1888).

Lösung von 80 g Methylamin-hydrochlorid und 48 g NaOH in 600 ccm Wasser vereinigt und 6 Stdn. lang in einem 2-l-Schüttelautoklaven auf 150° erhitzt. Die hellbraune Reaktionslösung wird i. Vak. auf ca. 200 ccm eingengt, um das überschüssige Methylamin abzutreiben. Nach dem Ansäuern des Rückstandes mit 2n H_2SO_4 bis p_H 2 wird die abgeschiedene, nicht umgesetzte β -Säure (5 g) mit Äther extrahiert. Man neutralisiert dann die schwefelsaure wäbr. Lösung mit 15-proz. Natronlauge und engt i. Vak. zur Trockne ein. Dem über P_2O_5 getrockneten festen Rückstand wird das *dl-Anhydroekgonin* durch Extraktion mit absol. Äthanol im Soxhlet-Apparat entzogen. Durch reichliche Zugabe von Äther wird es aus der alkohol. Lösung ausgefällt und nach bekanntem Verfahren gereinigt. Ausbeute 28 g (65% d. Th.); Schmp. 235–236° (Zers.).

b) *dl-Anhydroekgonin-methylester aus freier β -Säure und freiem Methylamin in Wasser.* 45 g β -Säure und 13.4 g NaOH werden in 180 ccm Wasser gelöst und mit einer eiskalten Lösung von 103 g Methylamin in 900 ccm Wasser vermischt. Nach 18-stdg. Erhitzen auf 125° in einem Schüttelautoklaven wird die Lösung i. Vak. bei 75° zur Trockne eingengt und der Rückstand mit soviel 2n Schwefelsäure aufgenommen, daß die Lösung gerade einen p_H -Wert von 1–2 erreicht. Die nicht umgesetzte β -Säure zieht man mit Äther aus, neutralisiert die schwefelsaure Lösung dann mit 15-proz. Natronlauge und dampft i. Vak. vorsichtig zur Trockne ein. Das absolut wasserfreie Gemisch aus dl-Anhydroekgonin und anorganischen Salzen wird mit 810 ccm Methanol und 64.5 g 98-proz. Schwefelsäure 1 Tag unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren von 600 ccm Methanol löst man den breiigen Rückstand in 200–250 ccm Wasser und übersättigt vorsichtig bei 0° mit festem KOH oder K_2CO_3 . Der ausgeschiedene dl-Anhydroekgonin-methylester wird mit Äther extrahiert und i. Vak. destilliert. Sdp._{1.9} 87°; $n_D^{23.2} = 1.5026$; Ausbeute 37.5 g (70% d. Th.).

c) *dl-Anhydroekgonin-äthylester aus β -Cycloheptatrien-carbonsäure-äthylester und Methylamin in Alkohol.* 110 g roher β -Ester¹¹⁾ und 26.8 g NaOH werden mit einer Lösung von 200 g Methylamin in 500 ccm Methanol oder Äthanol im Schüttelautoklaven 18 Stdn. auf 125° erhitzt. Nach dem Erkalten zieht man den Alkohol i. Vak. ab und nimmt den Rückstand mit 2n H_2SO_4 auf (p_H der Lösung 1–2). Die nicht umgesetzten Säuren (10 g) werden mit Äther extrahiert, die schwefelsaure Lösung mit 15-proz. Natronlauge neutralisiert und der nach dem Einengen i. Vak. verbleibende Salzurückstand, wie unter b) beschrieben, direkt zum Äthylester verarbeitet: Sdp._{0.5} 76–78°; $n_D^{23} = 1.4949$. — Je nach dem Gehalt des eingesetzten Rohesters an β -Säure schwankt die Ausbeute zwischen 40 und 50% d. Th., ber. auf Rohester.

$C_{11}H_{17}O_2N$ (195.3)	Ber. C 67.66	H 8.77	N 7.17
	Gef. 67.73	67.76	8.64 8.65 7.18 7.03

Anlagerung von Methylamin an α -Cycloheptatrien-carbonsäure

18 g α -Säure und 5.3 g NaOH werden in 72 ccm Wasser gelöst und mit einer kalten Lösung von 42 g Methylamin in 360 ccm Wasser vereinigt. Nach 20-stdg. Erhitzen auf 125° im Schüttelautoklaven wird, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Nicht umgesetzte Säure wird in

¹¹⁾ Unter „rohem β -Ester“ ist das Gemisch aus β -Ester und dem Ester der öligen Säure $C_8H_8O_2$ unbekannter Konstitution zu verstehen, das man bei der thermischen Umlagerung des Norcaradien-carbonsäureesters erhält; vgl. Ch. GRUNDMANN und G. OTTMANN¹⁾ (dort S. 175). Die Verwendung des rohen β -Esters ist vorteilhafter, da sie die nicht ganz mühelosen Reinigungsoperationen zum reinen β -Ester erspart.

diesem Falle nur in Spuren erhalten. Ausbeute an *dl*-Anhydroekgonin-äthylester 19.6 g (76% d. Th.); Sdp._{0.45} 72–73°; $n_D^{30.5} = 1.4913$.

$C_{11}H_{17}O_2N$ (195.3)	Ber. C 67.66	H 8.77,	N 7.17
	Gef. 67.91 67.79	8.65 8.88	7.14 7.12

Anlagerung von Methylamin an γ -Cycloheptatrien-carbonsäure

15 g γ -Säure und 4.5 g NaOH in 60 ccm Wasser wurden mit einer Lösung von 54 g Methylamin in 300 ccm Wasser analog der oben gegebenen Vorschrift zum Äthylester des *dl*-Anhydroekgonins verarbeitet. Der Ester Va wurde in diesem Versuch nicht so rein erhalten wie aus der α - oder β -Säure. Siede-Intervall und Brechungsindex deuten auf eine Beimischung von Isomeren. Ausbeute 7 g (33% d. Th.); Sdp. 77°/0.38 Torr – 85°/0.55 Torr; $n_D^{25.5} = 1.4891$ bis 1.4938.

$C_{11}H_{17}O_2N$ (195.3)	Ber. C 67.66	H 8.77	N 7.17
	Gef. 67.21 67.42	8.84 8.89	7.12 6.95

dl-Anhydroekgonin-methylester-jodmethylat. Zu 1 g des Methylesters in 10 ccm absol. Äther werden 0.9 g Methyljodid getropft und 24 Stdn. stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 1.77 g (99% d. Th.); Schmp. 180.5° (Lit.⁵); Schmp. 180°.

$C_{11}H_{18}O_2NJ$ (323.2)	Ber. C 40.87	H 5.61	N 4.33	J 39.27
	Gef. 40.88 40.93	5.42 5.43	4.28 4.30	39.32 39.45

dl-Anhydroekgonin-äthylester-jodmethylat. Aus 1 g des Äthylesters und 0.8 g Methyljodid in 10 ccm absol. Äther. Ausbeute 1.66 g (96% d. Th.); Schmp. 174° (aus Äthanol).

$C_{12}H_{20}O_2NJ$ (337.2)	Ber. J 37.64	Gef. J 37.90 37.75
-----------------------------	--------------	--------------------

dl-Anhydroekgonin-äthylester-pikrat. 1.3 g Pikrinsäure wurden in 25 ccm Wasser gelöst und 1 g des Äthylesters zugesetzt. Nach 24 Stdn. wurden die Kristalle abgesaugt und aus Methanol umgelöst. Ausbeute 1.75 g (79% d. Th.); Schmp. 144–146° (Zers.).

$C_{11}H_{17}O_2N + C_6H_3O_7N_3$ (424.4)	Ber. C 48.11	H 4.75	N 13.20
	Gef. 47.51 47.36	4.95 4.94	13.31 13.21

Katalytische Hydrierung des dl-Anhydroekgonin-äthylesters: Die Doppelbindung des Anhydroekgonins nimmt Wasserstoff nur bei Verwendung von PtO₂ und Eisessig auf, und auch dann nur sehr langsam. Es ist erforderlich, weiteres PtO₂ (57 mg) hinzuzusetzen, wenn ca. die Hälfte der theoret. Menge H₂ aufgenommen ist, da der Katalysator sehr leicht verklumpt.

1.052 g *dl*-Anhydroekgonin-äthylester in 100 ccm Eisessig mit 0.061 g PtO₂ nahmen in 4 Stdn. 119 ccm H₂ (korr.) auf, entsprechend 0.87 Mol.

δ -Cycloheptatrien-carbonsäure durch Hofmannschen Abbau des *dl*-Anhydroekgonin-äthylesters. 4 g Äthylester wurden nach der früher gegebenen Vorschrift¹⁾ zur δ -Säure abgebaut. Ausbeute 2.0 g (73% d. Th.); Schmp. 31°. Der Misch-Schmp. mit einem aus *l*-Anhydroekgonin-äthylester hergestellten Präparat ergab keine Depression.

Anlagerung von Ammoniak an β -Cycloheptatrien-carbonsäure

30 g roher β -Ester, 8 g NaOH und 60 g 10-proz. wäbr. Ammoniak wurden 20 Stdn. auf 125° im Schüttelautoklaven erhitzt. Bei der Aufarbeitung werden 18.0 g nicht umgesetzte Säure

(überwiegend β -Säure) zurückgewonnen. Die Überführung der Aminosäure in den Äthylester erfolgte mit Äthanol und Schwefelsäure analog wie oben beschrieben. Ausbeute 1.7 g; Sdp. 86°/0.3–0.5 Torr; $n_D^{21.5} = 1.5015$.

$C_{10}H_{15}O_2N$ (181.2)	Ber. C 66.27	H 8.34	N 7.72	Gef. C 67.51	H 8.44	N 6.69
----------------------------	--------------	--------	--------	--------------	--------	--------

Anlagerung von Hydrazin an β -Cycloheptatrien-carbonsäure

30 g roher β -Ester und 8 g NaOH in 100 ccm Wasser wurden zusammen mit einer Lösung von 45.7 g Hydrazinhydrat in 500 ccm Wasser 20 Stdn. im Schüttelautoklaven auf 125° erhitzt. Die Reaktionslösung war fast farblos und wurde nach dem oben beschriebenen Verfahren in den Äthylester übergeführt. Der Ester ist eine viskose, leicht gelbstichige Flüssigkeit. Ausbeute 7.5 g; Sdp._{0.4} 111–114°; $n_D^{23.4} = 1.5058$.

$C_{10}H_{16}O_2N_2$ (196.2)	Ber. C 61.20	H 8.21	N 14.27	Gef. C 61.46	H 8.22	N 14.20
------------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Anlagerung von *n*-Propylamin an β -Cycloheptatrien-carbonsäure

53 g roher β -Ester, 13 g NaOH und 300 g *n*-Propylamin werden mit 600 g Methanol im Autoklaven 24 Stdn. auf 130° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog zu der oben beschriebenen Umsetzung mit Methylamin und liefert, neben 12.5 g nicht umgesetzter Säure, 23.1 g 8-*n*-Propyl-8-aza-bicyclo-[1.2.3]-octen-2-carbonsäureäthylester-2 vom Sdp._{0.5} 87°; $n_D^{26.1} = 1.4872$.

$C_{13}H_{21}O_2N$ (223.3)	Ber. C 69.92	H 9.48	N 6.27
	Gef. 69.94 70.02	9.03 8.98	6.19 6.21

Hydrochlorid. Mikroskopische Nadeln aus absol. Alkohol; Schmp. 184.5°.

$C_{13}H_{22}O_2NCl$ (259.8)	Ber. C 60.13	H 8.54	N 5.39	Cl 13.65
	Gef. 60.14	8.25	5.36	13.61

Jodmethylat. Kleine weiße Prismen aus absol. Alkohol; Schmp. 154°.

$C_{14}H_{24}O_2NJ$ (365.2)	Ber. C 46.04	H 6.62	N 3.84	J 34.75
	Gef. 46.41	6.38	3.84	34.91

Spaltung des *dl*-Anhydroekgonin-äthylesters

25 g synthetischer *dl*-Anhydroekgonin-äthylester und 45.9 g *Dibenzoyl-D*-weinsäure werden in 52 ccm absol. Äthanol klar gelöst und mit 100 ccm Äthylacetat versetzt. Nach mehrtägigem Stehenlassen im Eisschrank wird der dicke Kristallbrei abgenutscht und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet (58 g, 81.6% d. Th.). Durch Einengen der Mutterlauge können noch weitere 11 g des Salzes vom Schmp. 136.5° (Zers.) gewonnen werden. 58 g dieses Diastereomeren-Gemisches werden mit 1000 ccm Äthylacetat kurz aufgeköcht und heiß filtriert. Diese Operation wird 16 mal mit jeweils frischem Lösungsmittel wiederholt, wobei zum Schluß praktisch kein Rückstand mehr übrig bleibt. Aus den drei letzten Extrakten kristallisieren beim Erkalten 6.25 g optisch reines saures *Dibenzoyl-D*-weinsäures Salz des (–)-Anhydroekgonin-äthylesters in derben, glänzenden, prismatischen Täfelchen vom Schmp. 144.5–145.5° (Zers.); $[\alpha]_D^{21} = -97.0^\circ$ (50-proz. Alkohol, $c = 1.0$).

Ein Vergleichspräparat aus (–)-Anhydroekgonin-äthylester aus Cocain schmolz bei 145° (Zers.). $[\alpha]_D^{21} = -95.5^\circ$.

Eine Lösung von 1.5 g des optisch aktiven Salzes in 50 ccm 50-proz. Alkohol wird unter guter Eiskühlung zunächst vorsichtig mit festem Kaliumhydroxyd neutralisiert und dann weiter KOH bis zur Abscheidung des öligen Esters zugefügt. Der Ester wird sofort mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung kurz über Pottasche getrocknet und nach Abziehen des Äthers der (–)-Anhydroekgonin-äthylester i. Vak. destilliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -20.1$.

Die Literatur gibt für (–)-Anhydroekgonin-äthylester aus Cocain den Wert -51.5° an¹²⁾. Wir fanden an einem frisch dargestellten Präparat $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -44^\circ$. Bei der analogen Zerlegung unseres Vergleichspräparates von saurem dibenzoyl-D-weinsaurem-(–)-Anhydroekgonin-äthylester aus Cocain erhielten wir einen (–)-Anhydroekgonin-äthylester von $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -23.4^\circ$.