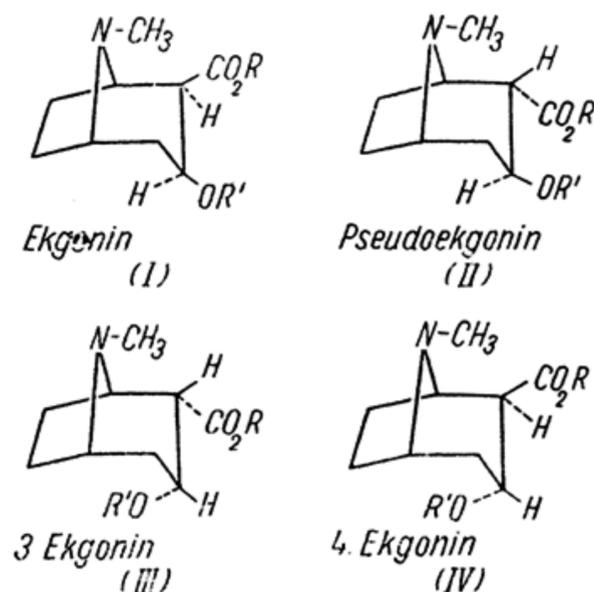


96. Karl Zeile und Werner Schulz: Über das dritte racemische Cocain

Durch Methylierung und Benzoylierung des 3. (\pm)Ekgonins wurde das dritte (\pm)Cocain gewonnen, das sich im pharmakologischen Test auf Lokalanästhesie als unwirksam erwies.

Für die Ekgonine werden heute die folgenden Formeln benutzt¹⁾:



Das natürliche Cocain leitet sich von I ab, das ebenfalls bekannte Pseudococain von II. Die Cocaine von III und IV sind bisher unbekannt geblieben. Es schien uns interessant, nun auch das dritte *racem.* Cocain herzustellen und seine pharmakologische Wirkung zu prüfen. Das von R. Willstätter und Mitarbb.²⁾ bei der Reduktion von Tropinon-carbonsäureester als Nebenprodukt isolierte dritte *racem.* Ekgonin (III, $R = R' = H$) wurde nach bekannten Verfahren methyliert und der so gewonnene dritte *racem.* Ekgonin-methylester (III, $R = CH_3$; $R' = H$) mit Benzoesäure-anhydrid oder Benzoylchlorid benzoyliert (III, $R = CH_3$; $R' = C_6H_5CO$). Das dritte *racem.* Cocain bildet aus Isopropylalkohol feine weiße Nadeln vom Schmp. 156–158° (Schmp. von (\pm)Cocain 79–80°, (\pm)Pseudococain 81.5°). Zur pharmakologischen Prüfung wurde die Base in der äquimolaren Menge 0.1 *n* HCl gelöst.

Nach den Testversuchen in unserem pharmakologischen Labor, die von Herrn Dr. H. Wick ausgeführt wurden, zeigt das dritte racemische Cocain in 5-proz. Lösung an der Kaninchen-Cornea keine lokalanästhetische Wirkung, während bereits eine 1-proz. Lösung von (\pm)Cocain eine deutliche Lokal-

anästhesie hervorruft. Dieses Ergebnis deckt sich mit den neueren Ansichten, daß in der Tropanreihe lokalanästhetische Wirkung bevorzugt an eine β -Stellung der 3-Hydroxy-Gruppe geknüpft ist.

Beschreibung der Versuche

3. *racem.* Ekgonin-methylester: In eine Lösung von 8.66 g (0.05 Mol) 3. (\pm) Ekgonin vom Schmp. 223–225° (Zers.) (Lit. 225°), dargestellt nach R. Willstätter und Mitarbb.²⁾, in 100 ccm wasserfreiem Methanol wurde 30 Min. lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Die klare Lösung blieb 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und wurde dann auf dem Wasserbad 30 Min. unter Rückfluß in gelindem Sieden gehalten. Nach dem Abdestillieren des Methanols unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in üblicher Weise alkalisiert, wobei der rohe Ester in kristalliner Form anfiel. Aus Isopropylalkohol umgelöst, wurde der 3. (\pm) Ekgonin-methylester in Form von weißen Nadelchen vom Schmp. 203–205° (Zers.) erhalten, Ausb. 8.45 g (80.7% d. Th.). Der Ester kristallisiert mit $\frac{1}{2}$ Mol. Wasser.

$C_{10}H_{17}O_3N \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (208.2) Ber. C 57.67 H 8.71 N 6.73 Gef. C 57.61 H 8.39 N 6.97

3. *racem.* Cocain: 4.16 = 0.02 Mol 3. (\pm) Ekgonin-methylester und 5.7 g (0.05 Mol) Benzoesäure-anhydrid wurden in 150 ccm wasserfreiem Benzol klar gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. unter Rückfluß in gelindem Sieden gehalten, wobei sich die Lösung trübte. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung unter Eiskühlung mit 2*n* HCl angesäuert, die überschüss. Benzoesäure durch Ausschütteln mit Äther entfernt, die Lösung dann mit 2*n* NaOH alkalisch gemacht, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterblieben 6.1 g eines rötlich gefärbten Öls, das nach dem Anspritzen mit Isopropylalkohol sofort durchkristallisierte. Nach dem Umlösen aus Isopropylalkohol wurden 5.4 g (86.5% d. Th.) feine Nadelchen vom Schmp. 156–158° erhalten. Das 3. (\pm) Cocain kristallisiert mit $\frac{1}{2}$ Mol. Wasser.

$C_{17}H_{21}O_4N \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (312.4) Ber. C 65.37 H 7.10 N 4.48 Gef. C 65.15 H 6.98 N 4.62

Bei der Benzoylierung mit Benzoylchlorid nach der Methode von Schotten-Baumann in alkalischer Lösung wurden nur 68.6% d. Th. an 3. (\pm) Cocain erhalten.

Das Papierchromatogramm vom 3. (\pm) Ekgonin-methylester und 3. (\pm) Cocain zeigte in dem System *sek.*-Butanol-Ameisensäure-Wasser scharf umrissene Flecke.

¹⁾ Vergl. hierzu die Zusammenfassungen von: A. Stoll u. E. Jucker, *Angew. Chem.* **66**, 376 [1954], u. *Chimia* [Zürich] **9**, 25 [1955]; G. Fodor, *Acta chim. Acad. Sci. hung.* **5**, 379 [1955], u. *Experientia* [Basel] **11**, 129 [1955]; A. Heusner, *Arzneimittel-Forsch.* **6** [1956], im Druck.

²⁾ R. Willstätter, O. Wolfes u. H. Mäder, *Liebigs Ann. Chem.* **421**, 111 u. 136 [1923].