

Synthese des Cuskhygrins.

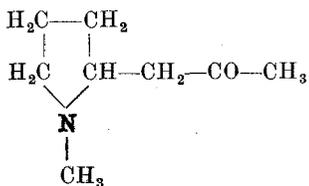
Von

E. Späth †, w. M. d. Akad. d. Wiss., und H. Tuppy.

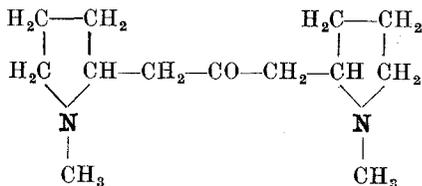
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 15. Juli 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 9. Okt. 1947.)

Cuskhygrin wurde im Jahre 1889 von *C. Liebermann*¹ aus dem Gemisch der Hygrinbasen, die in südamerikanischen Coca-Blättern das Cocain begleiten, isoliert. Cuskhygrin, $C_{13}H_{24}ON_2$, ist dem Hygrin, $C_8H_{15}ON$, sehr ähnlich und nahe verwandt. Beide Basen sind farblose Öle, beide stellen Ketone dar, die durch Chromsäureoxydation in Hygrinsäure übergehen. Hygrinsäure ist, wie *R. Willstätter* durch Synthese erwies,² die α -Carbonsäure des N-Methylpyrrolidins. Dadurch war festgestellt, daß auch Hygrin und Cuskhygrin α -substituierte Derivate des N-Methylpyrrolidins sind. *Liebermann* schlug nun für Hygrin die Formel I, für Cuskhygrin die Formel II vor. *K. Heß* und *H. Fink* konnten die Hygrinformel durch Synthese beweisen,³ bestritten jedoch die *Liebermannsche* Cuskhygrinformel und schlugen an deren Stelle eine neue Struktur (III) vor.⁴ Sie begründeten diese damit, daß Cuskhygrin weder



I



II

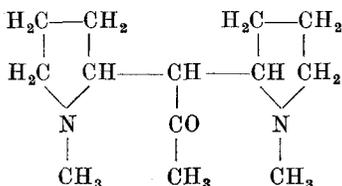
mit Benzaldehyd noch mit Amylnitrit noch mit Oxalester reagiert, was gegen die Anwesenheit von zwei einer Ketogruppe benachbarten Methyl-

¹ Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 679 (1889).

² Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 1160 (1900).

³ Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 1986 (1915).

⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 781 (1920).



III

gruppen spricht. Ein anderes Argument für die neue Strukturformel war die von *Heß* und *Fink* angenommene Existenz zweier isomerer Hydrazone des Cuskhygrins. Als Hauptargument führten sie jedoch das Ergebnis einer von *W. Traube* aufgefundenen⁵ und von ihnen bei Cuskhygrin angewandten Abbaureaktion an: Cuskhygrin reagiert in äthylalkoholischer Lösung bei Gegenwart von Natriumäthylat mit Stickoxyd; das Umsetzungsprodukt liefert nach hydrolytischer Spaltung mit guter Ausbeute die Natriumverbindung des Methylen-di-isonitramins $\text{CH}_2(\text{N}_2\text{O}_2\text{Na})_2$, die nach *Traube* nur bei Anwesenheit der Atomgruppierung $-\text{CO}-\text{CH}_3$ entstehen soll. — Im Jahre 1925 gelang *K. Heß* und *R. Bappert*⁶ ein Abbau des Cuskhygrins zu n-Undecan und n-Undecanol-(6): Das Alkaloid wurde zuerst mit Natrium und Alkohol reduziert und dann das Reduktionsprodukt, das aus zwei raumisomeren Carbinolen (α - und β -Dihydrocuskhygrin) bestehen soll, erschöpfend methyliert. Das Ergebnis des *Hofmannschen* Abbaues, die normale Kette von elf Kohlenstoffatomen, spricht scheinbar eindeutig für die *Liebermannsche* Konstitutionsformel. Da jedoch ein N-Methylpyrrolidinkern im Cuskhygrin sehr locker gebunden ist — wird doch Cuskhygrin schon durch Erhitzen mit 10%iger alkoholischer Kalilauge teilweise in Hygrin umgewandelt⁴ —, hielten *Heß* und *Bappert* es für möglich, daß während des Abbaues eine intramolekulare Umlagerung eingetreten sei. — Im Jahre 1933 zeigten nun *W. E. Sohl* und *R. L. Shriner*,⁷ daß das Methylen-di-isonitramin, dessen Bildung das Hauptargument für die *Heßsche* Cuskhygrinstruktur war, gar nicht aus dem Alkaloid entsteht, vielmehr auch ohne dieses sich durch Einwirkung von Stickoxyd auf den beim Abbau verwendeten Äthylalkohol bildet. Dadurch scheint die *Liebermannsche* Formulierung des Cuskhygrins als eines 1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrrolidyl]-propanons-(2) so gut wie bewiesen zu sein. Trotzdem behaupten *Sohl* und *Shriner* nicht mehr, als daß diese Formel „wahrscheinlich“ den Tatsachen entspricht.

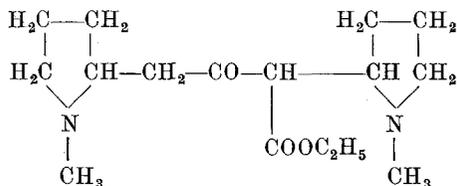
Synthetische Versuche wurden erstmals 1920 von *Heß* und *Fink*⁴ unternommen. Später versuchten *Heß* und *Bappert*⁶ erfolglos, den beim

⁵ Liebigs Ann. Chem. **300**, 81 (1897).

⁶ Liebigs Ann. Chem. **441**, 137 (1925).

⁷ J. Amer. chem. Soc. **55**, 3828 (1933).

Stickoxydabbau aus Cuskhygrin in geringer Menge erhaltenen [N-Methyl- α -pyrrolidyl]-essigsäureäthylester nach *Claisen* zu kondensieren, um so eine der *Liebermannschen* Cuskhygrinformel entsprechende Verbindung partialsynthetisch darzustellen. Der [N-Methyl- α -pyrrolidyl]-essigeste wurde später von *Sohl* und *Shriner*,⁷ zuletzt wieder von *F. E. King*, *J. W. Clifton* und *H. T. Openshaw*⁸ synthetisch erhalten. Die letztgenannten Forscher unterwarfen diesen Ester erneut der *Claisen-Kondensation* unter Verwendung von metallischem Natrium in Toluol-Äther. Sie erhitzten das Reaktionsprodukt mit 50%iger Schwefelsäure und erhielten ein basisches Öl, das ein kristallisiertes Dipikrat vom Schmp. 155 bis 157° (Zers.) lieferte. Dieses jedoch war nicht identisch mit dem Dipikrat des Cuskhygrins, das nach *Heß* und *Fink*⁴ bei 215° (Zers.) schmilzt. Die englischen Forscher nehmen auf Grund der Analysenergebnisse an, daß es sich bei ihrem Pikrat um das des Zwischenprodukts IV handle; dieser



IV

Ketoester habe sich also der hydrolytischen Spaltung widersetzt. Auch *King*, *Clifton* und *Openshaw* sprechen von der *Liebermannschen* Formel nur als von der „wahrscheinlichen Struktur“ des Cuskhygrins.

Wir haben uns neuerdings die Synthese des Cuskhygrins zum Ziel gesetzt.

Unser Ausgangsmaterial bildete Pyrrol. Dieses wurde nach *J. E. Reynolds*⁹ mit metallischem Kalium in Pyrrolkalium verwandelt und dieses mit Methyljodid zu N-Methylpyrrol umgesetzt.¹⁰ Aus diesem läßt sich nach *C. D. Nenitzescu* und *E. Solomonica*¹¹ sowie *W. E. Sohl* und *R. L. Shriner*⁷ durch Einwirkung von Diazoessigeste bei Anwesenheit von Kupferpulver [N-Methyl- α -pyrryl]-essigsäureäthylester gewinnen, aus dem durch alkalische Verseifung [N-Methyl- α -pyrryl]-essigsäure (V) erhalten wurde.

Während bei der trockenen Destillation des Bariumsalzes dieser Säure fast nur unter CO₂-Abspaltung 1,2-Dimethylpyrrol entstand, wurde durch trockene Destillation des Thoriumsalzes oder besser noch des Bleisalzes bei 200 bis 270° in guter Ausbeute (bis zu 60% d. Th.) rohes 1,3-Di-[N-

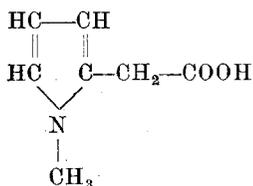
⁸ J. chem. Soc. London 1942, 422.

⁹ J. chem. Soc. London 95, 506 (1909).

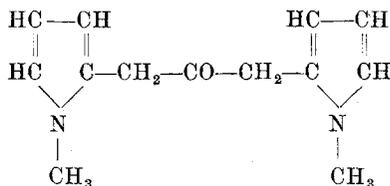
¹⁰ *K. Heß* und *F. Wissing*, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 1422 (1914).

¹¹ Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 1924 (1931).

Methyl- α -pyrryl]-propanon-(2) (VI) als gelbes Öl gewonnen, das nach Destillation im Hochvakuum erstarrte und nach weiterer Reinigung rein weiße Nadeln vom Schmp. 68 bis 69° bildete.



V



VI

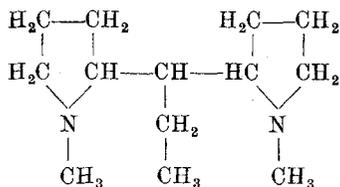
Das 1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrryl]-propanon-(2) ließ sich in Eisessig mit Palladiummohr als Katalysator hydrieren. Die Wasserstoffaufnahme wurde nach Absorption der vier Mole Wasserstoff, die zur Umwandlung in 1,3-Di-[N-methyl- α -pyrrolidyl]-propanon-(2) theoretisch notwendig sind, abgebrochen. Wir fanden bei der Aufarbeitung des Hydrierungsprodukts nur einen Teil der eingesetzten Substanzmenge als ein basisches Öl. Ein bedeutender Teil lag stets als Harz vor. Das basische Produkt wurde im Kugelrohr im Wasserstrahlvakuum destilliert; es bestand aus zwei Verbindungen. Sie ließen sich durch oftmaliges Umkristallisieren ihrer Pikrate aus Aceton-Alkohol trennen. Das schwerer lösliche Pikrat schmilzt bei 215° (Zers.) (im *Kofler*-Apparat). Der von *Heß* und *Fink* angegebene Schmelzpunkt des Cuskygrindipikrats ist 215° (Zers.).⁴

Vorteilhafter als die verlustreiche fraktionierte Kristallisation ist die Trennung des Ölgemisches selbst durch fraktionierte Destillation. Der höher siedende und mengenmäßig bedeutendere Anteil geht bei 150 bis 160°/11 mm über und besteht zum größten Teil aus Cuskygrin. Durch Umsetzung dieser Fraktion mit Pikrinsäure, Pikrolonsäure und Styphninsäure wurden gut kristallisierende und äußerst schwer lösliche Derivate gewonnen. Zum Vergleich wurden aus natürlichem Cuskygrin¹² ebenfalls das Dipikrat, Dipikrolonat und Distyphnat (von denen in der Literatur nur das schon erwähnte Dipikrat beschrieben ist) dargestellt. Mischschmelzpunkte ergaben keine Depression und bewiesen die Identität der Derivate des natürlichen und des synthetisch erhaltenen Cuskygrins.

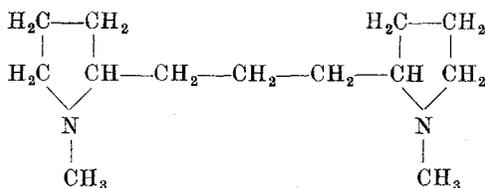
Der niedriger siedende, bei zirka 120°/11 mm übergehende ölige Anteil gab ein bei 180 bis 182° (Zers.) schmelzendes Dipikrat. Dieses dürfte mit dem Pikrat jener bei 125°/16 mm siedenden Substanz identisch sein, welche *Heß* und *Fink*⁴ aus Cuskygrin- α -hydrazon durch Einwirkung von Natriumäthylat nach *Wolff* und *Kishner* erhalten haben und das bei 185° schmelzen soll. Sie schrieben diesem Körper die Formel VII zu,

¹² Für die Überlassung von 1 g Cuskygrindinitrat sei der Chimin-Fabrik Braunschweig Buchler & Co. bestens gedankt. *K. Heß* hat seine Arbeiten mit Material derselben Firma durchgeführt.

während ihm entsprechend der richtigen Konstitutionsformel des Cuskhygrins (II) die diesem entsprechende Formel VIII zukommen muß. Es



VII



VIII

ist sehr wahrscheinlich, daß dieser Körper, der statt der Ketogruppe des Cuskhygrins eine Methylengruppe besitzt, während der Hydrierung durch unerwünschte Reduktion der Oxogruppe gebildet wurde, obwohl an Stelle des bei Hydrierung von Pyrrolderivaten üblichen Platinoxidkatalysators Palladium gerade deshalb verwendet wurde, weil bei Verwendung dieses Katalysators Ketogruppen viel langsamer angegriffen werden. Die Analyseergebnisse für dieses Pikrat stimmen mit den für das Dipikrat des 1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrrolidyl]-propanans berechneten Werten gut überein.

Durch unsere von der [N-Methyl- α -pyrrol]-essigsäure ausgehende und über das 1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrrol]-propanon-(2) führende, einfache Synthese des 1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrrolidyl]-propanons-(2), das sich als identisch mit dem natürlichen Cuskhygrin erwies, haben wir die Frage der Konstitution des Cuskhygrins endgültig geklärt und bewiesen, daß die von *Liebermann* aufgestellte Cuskhygrinformel die Struktur des Alkaloids richtig wiedergibt.

Experimenteller Teil.

Trockene Destillation des Thoriumsalzes der [N-Methyl- α -pyrrol]-essigsäure.

0,278 g [N-Methyl- α -pyrrol]-essigsäure wurden in wenig Wasser gelöst, mit 0,106 g Na_2CO_3 neutralisiert und mit einer wäßrigen Lösung von 0,348 g $\text{Th}(\text{NO}_3)_4 \cdot 12 \text{ aq}$ versetzt. Das Thoriumsalz der Säure fiel als amorphes Pulver aus. Ausbeute: 0,348 g (89% d. Th.).

0,280 g des Thoriumsalzes wurden im Vakuum von 12 mm erhitzt. Bei einer Luftbadtemperatur von 200° begann ein braungelbes zähes Öl überzugehen, ohne daß eine unter CO₂-Entwicklung vor sich gehende Bildung von 1,2-Dimethyl-pyrrol zu beobachten war. (Im Gegensatz dazu herrschte diese unerwünschte Zersetzung bei einer analogen trockenen Destillation des Bariumsalzes der Säure vor.) Das bei Erhitzen bis 270° überdestillierende Öl wurde durch Destillation im Hochvakuum bei 0,001 mm und 110 bis 120° Luftbadtemperatur gereinigt. Das so erhaltene gelbe Öl färbt sich an der Luft braun. Ausbeute: 0,0686 g (44,5% d. Th.).

Trockene Destillation des Bleisalzes der [N-Methyl- α -pyrrol]-essigsäure.

2,721 g rohe Säure wurden mit 1,04 g Na₂CO₃ neutralisiert. Nach Zusatz von 3,72 g Pb(CH₃COO)₂ · 3 aq, gelöst in möglichst wenig Wasser, schied sich das Bleisalz der [N-Methyl- α -pyrrol]-essigsäure in feinen Kristallen ab. Ausbeute: 3,571 g (74,2% d. Th.).

Das Bleisalz wurde im Vakuum von 15 mm erhitzt. Bei zirka 170° schmolz das Salz unter starker Gasentwicklung, wobei eine geringe Menge einer leichtflüchtigen Flüssigkeit überdestillierte. Zwischen 200 und 270° ging ein gelbes, später braungelbes Öl über. Die vereinigten Rohdestillate (0,967 g) wurden mit Äther aufgenommen, eine geringe Menge eines in Äther unlöslichen braunen Harzes abfiltriert und der Äther abgedampft. Der Rückstand wurde bei 0,003 mm und zirka 120° (Luftbadtemperatur) destilliert. Ausbeute: 0,786 g (60% der aus dem Bleisalz theoretisch möglichen Ausbeute).

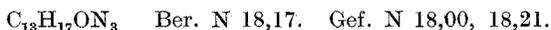
1,3-Di [N-Methyl- α -pyrrol]-propanon-(2).

Beim Stehen im Vakuum erstarrte das gelbe ölige Destillat zu einem Kristallkuchen. Dieser wurde auf Ton abgepreßt und die von ihrer öligen Verunreinigung befreiten Kristalle in alkoholischer Lösung mit Tierkohle entfärbt. Hierauf wurde mehrmals aus Äther-Petroläther oder aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Auf diese Weise wurde das 1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrrol]-propanon-(2) in Form schöner weißer Nadeln erhalten, die bei 68 bis 69° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Chloroform und Eisessig, gut in Äther und Alkohol, sehr schwer in Wasser und Petroläther. Lag das Keton in nicht vollständig reiner Form vor, so färbte es sich an der Luft langsam bräunlich.

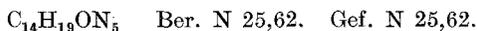
C₁₃H₁₆ON₂ Ber. N 12,95. Gef. N 12,83.

Oxim: Die Lösung von 0,030 g 1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrrol]-propanon-(2) in überschüssiger alkoholischer Hydroxylaminlösung wurde nach 48stündigem Stehen bei Zimmertemperatur eingedampft. Der Rückstand

wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 0,024 g. Das Oxim wurde in alkoholischer Lösung mit Tierkohle entfärbt. Die rein weiße Verbindung schmolz nach wiederholtem Umlösen aus verd. Alkohol bei 115 bis 116°.



Semicarbazon: 0,027 g Keton wurden in alkoholischer Lösung mit einem Überschuß einer alkoholischen Semicarbazidlösung vermischt und über Nacht stehen gelassen. Es hatten sich dann aus der Lösung kleine Drusen schwach gelb gefärbter Kristallnadeln ausgeschieden. Ausbeute fast quantitativ. Das Semicarbazon wurde zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 194 bis 197° (Zers.).

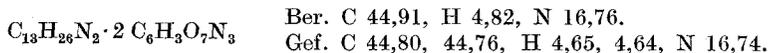


Hydrierung des 1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrryl]-propanons-(2).

Die Hydrierungen wurden in Eisessig mit Palladiummohr als Katalysator ausgeführt. Für 0,100 g 1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrryl]-propanon-(2) verwendeten wir 7 ccm Eisessig und 0,07 g Palladium. Bei der ziemlich konstanten Temperatur von 21,5° (zur Vermeidung stärkerer Verharzung des Hydrierungsprodukts wurde nicht höher erhitzt) ging die Wasserstoffaufnahme sehr langsam vor sich. Sie wurde nach 45 $\frac{1}{2}$ Stunden abgebrochen. Es waren dann 40,1 ccm Wasserstoff verbraucht worden (95,7% des für 4 Doppelbindungen berechneten theoretischen Verbrauchs von 42,1 ccm).

Nach Abfiltrieren des Palladiums wurden zur essigsäuren Lösung, die sich an der Luft nach und nach rot färbte, einige Tropfen konz. Salzsäure gefügt. Hierauf wurde der Eisessig unter vermindertem Druck am Wasserbad abdestilliert, der Rückstand mit konz. Natronlauge versetzt und einige Male mit Äther ausgeschüttelt. Dabei schied sich eine beträchtliche Menge eines in Äther unlöslichen braunen Harzes ab. Die Ätherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand im Kugelrohr bei 11 mm destilliert.

Der bei 120 bis 130°/11 mm übergende ölige Vorlauf (7 mg) wurde mit 1 ccm Methanol aus dem Kugelrohr gespült und mit einer Lösung von 15 mg Pikrinsäure in 1 ccm Methanol versetzt. Nach kurzer Zeit begann die Abscheidung gelber Kristallnadeln. Nach 10stündigem Stehen wurde abgesaugt. Ausbeute: 10 mg. Schmp. 180 bis 182°. Dieses Pikrat dürfte mit dem bei 185° schmelzenden Dipikrat des von *Heß* und *Fink* dargestellten 1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrrolidyl]-propans identisch sein. Dafür sprechen außer dem Siedepunkt des Öls und dem Schmelzpunkt des Pikrats auch dessen Analysenwerte:



1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrrolidyl]-propanon-(2).

Die Hauptmenge des Hydrierungsprodukts (34 mg) ging bei 140 bis 170°/11 mm als farbloses, eigentümlich riechendes Öl über. Sie besteht zum großen Teil aus 1,3-Di-[N-Methyl- α -pyrrolidyl]-propanon-(2).

Dipikrat: Zu 12 mg Öl in 2 ccm Methanol wurde eine Lösung von 24 mg Pikrinsäure in 3 ccm Methanol gefügt. Das über Nacht auskristallisierte Pikrat (14 mg) wurde aus Alkohol-Aceton umkristallisiert. Es begann sich beim Erhitzen oberhalb 200° zu zersetzen und schmolz im Rothschen Schmelzpunktsapparat bei 212°.



Der Mischschmelzpunkt mit einem aus natürlichem Cuskhygrin gewonnenen Dipikrat (vom Schmp. 213°) lag bei 212 bis 213°. Im Kofler-Schmelzpunktsapparat schmolzen sowohl das aus natürlichem wie das aus synthetischem Cuskhygrin erhaltene Dipikrat etwas höher, und zwar nach Zersetzung ab 200° bei 215° unter starker Gasentwicklung. Auch der Mischschmelzpunkt lag bei 215°.

Dipikrolonat: 11 mg öliges Destillat in 2 ccm Methanol wurden mit 0,026 mg Pikrolonsäure, gelöst in 2 ccm Methanol, versetzt. Beim Stehen über Nacht kristallisierten 19 mg eines rötlichgelben Pikrolonats, das beim Verreiben ein gelbes Pulver lieferte. Schmelzpunkt (nach schwacher Dunkelfärbung ab 210°): 218 bis 219°.



Aus natürlichem Cuskhygrin wurde auf analoge Weise ein bei 218 bis 220° schmelzendes Dipikrolonat dargestellt:



Die Mischung der beiden Pikrolonate zeigte keinerlei Schmelzpunktdepression.

Distyphnat: 11 mg Öl wurden in methylalkoholischer Lösung mit 24 mg Styphninsäure umgesetzt. Die über Nacht ausgeschiedenen gelben Kristallnadeln (16 mg) wurden zur Reinigung mit einer Alkohol-Aceton-Mischung ausgekocht. Schmp. (nach Braunfärbung ab 200°): 206 bis 207°. (Bei sehr langsamem Erhitzen findet man den Beginn der Zersetzung sowie den Zersetzungsschmelzpunkt etwas niedriger.)



Das aus natürlichem Cuskhygrin dargestellte Distyphnat schmolz bei 207 bis 208°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Distyphnat aus synthetischem Cuskhygrin lag bei 206 bis 207° (Zers.).