

Die Analysen der schwer umkrystallisirbaren Substanz ergaben Werthe, welche annähernd auf die erste Formel, $C_3H_5ON_3S$, stimmten.

0.0914 g Sbst.: 23.0 ccm N (18° , 754 mm). — 0.1164 g Sbst.: 30.2 ccm N (20° , 751 mm). — 0.1164 g Sbst.: 29.8 ccm N (17° , 751 mm).

$C_3H_5ON_3S$. Ber. N 32.06. Gef. N 28.84, 29.34, 29.37.

Da der Eine von uns seinerzeit genöthigt war, die Universität zu verlassen, wurde diese Untersuchung nicht weiter fortgesetzt.

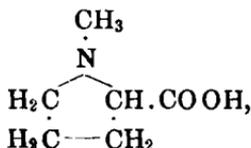
188. Richard Willstätter: Synthese der Hygrinsäure.

(Vorläufige Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Kgl. Academie der Wissenschaften zu München.)

[Eingegangen am 9. April.]

Zu den Carbonsäuren der Pyrrolidinreihe, welche als Abbauprodukte von Pflanzenbasen Interesse beanspruchen, gehört C. Liebermann's Hygrinsäure, mit deren Untersuchung die Aufklärung einer Gruppe von Nebenalkaloiden des Cocaïns Hand in Hand ging.

Aus südamerikanischer Coca, und zwar aus Truxillo- und Cusko-Blättern, gelang es Liebermann¹⁾, zwei Basen zu isoliren, Hygrin ($C_8H_{15}NO$) und Cuskhygrin ($C_{13}H_{24}N_2O$), Amidoketone, die durch Oxydation²⁾ mit Chromsäure in die eincarboxylige Hygrinsäure (von der Formel $C_6H_{11}NO_2$) übergehen. In diesem Oxydationsproduct erkannten C. Liebermann und G. Cybulski auf Grund des Zerfalls bei der trocknen Destillation eine Carbonsäure des *N*-Methylpyrrolidins; sie liessen die Frage unentschieden, ob die α - oder β -Carbonsäure in der Hygrinsäure vorliegt, gaben aber in Anbetracht der leicht erfolgenden Abspaltung von Kohlensäure der Formel der *N*-Methylpyrrolidin- α -Carbonsäure:



den³⁾ Vorzug.

Allerdings lassen sich hinsichtlich der Abspaltung von Kohlensäure Erfahrungen, die man bei den Carbonsäuren des Pyrrols und Pyridins gewonnen hat, wohl nicht auf das Pyrrolidinderivat übertragen, und es erscheint nicht gerade wahrscheinlich, dass sich die

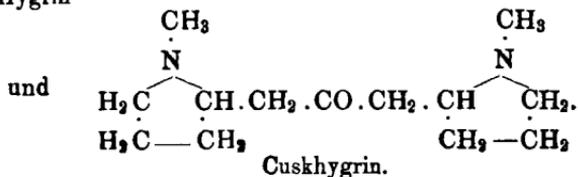
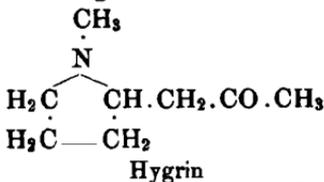
¹⁾ Diese Berichte 22, 675; C. Liebermann und O. Kühling, diese Berichte 24, 707; C. Liebermann und G. Cybulski, diese Berichte 28, 578 und 29, 2050; C. Liebermann und F. Giesel, diese Berichte 30, 1113.

²⁾ Diese Berichte 24, 411; 28, 578; 29, 2050.

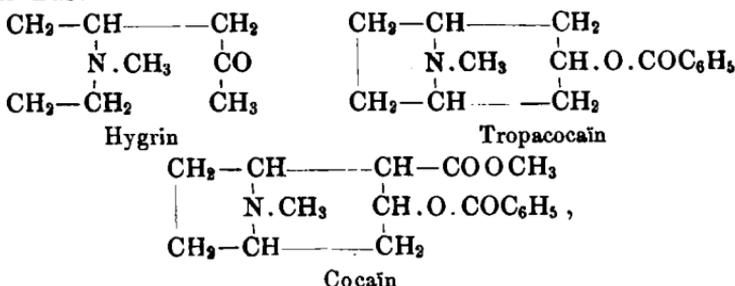
beiden Carbonsäuren des Pyrrolidins in dieser Hinsicht charakteristisch unterscheiden werden.

Der Ort des Carboxyls in der Hygrinsäure und mithin die Stellung der Seitenkette in den Hygrinbasen verdient aber lebhaftes Interesse mit Rücksicht auf deren Beziehungen zu den Alkaloiden der Tropingruppe, welche α_1 - α_2 -Substitutionsproducte des *N*-Methylpyrrolidins sind. Um nun zu bestätigen, dass die Hygrine in der That nahe Verwandte des Tropinons sind, habe ich die α -Carbonsäure des *N*-Methylpyrrolidins auf synthetischem Wege dargestellt und ihre vollkommene Uebereinstimmung mit der Hygrinsäure, welche durch Liebermann's Untersuchungen vortrefflich charakterisirt ist, constatiren können.

Somit bestehen auch für das Hygrin und das Cuskhygrin die Formeln zu Recht, welche Liebermann und Cybulski aufgestellt haben; in noch nähere Beziehung treten diese Alkaloide zu den Ketonen der Tropingruppe durch eine veränderte Annahme hinsichtlich der Stellung des Carbonyls in der Seitenkette; zu Folge einer gütigen brieflichen Mittheilung ist nämlich Hr. Geh. Rath Liebermann neuerdings zu folgenden Constitutionsformeln für die Hygrine gelangt:



Die Betrachtung der Nebenalkaloide des Cocaïns lässt vielleicht ein wenig Licht fallen auf den Weg, welchen die Synthese des Cocaïns in der Pflanze nimmt. Cocaïn, Tropacocaïn (Benzoyl- ψ -Tropoïn) und Hygrin treten neben einander auf und in den Formeln dieser Basen



scheinen drei Phasen der Synthese Ausdruck zu finden. Im Tropacocain fehlt noch das Carboxyl des Cocaïns; das Hygrin bedarf, um in Tropinon überzugehen, noch eines Ringschlusses, d. i. noch ganz derselben Reaction im eigenen Molekül, wie sie zur Bildung von Cuskygrin mit einem weiteren Molekül *N*-Methylpyrrolidin erforderlich ist. Man kommt so zu der Vermuthung, dass bei der Phytosynthese von Cocaïn wie von Atropin intermediär das Tropinon auftritt, und es soll weiterhin versucht werden, dieses Keton in den Nebenalkaloïden des Cocaïns aufzufinden.

In einer früheren Mittheilung¹⁾ über Pyrrolidincarbonsäuren ist mit Hilfe der β -Methyladipinsäure gezeigt worden, dass 1.4-Dibromfettsäuren durch Ammoniak leicht in Pyrrolidinderivate umgewandelt werden; auf gleiche Weise habe ich inzwischen aus Dibromadipinsäureester die der Tropinsäure nahe stehende *N*-Methylpyrrolidin- α_1 - α_2 -dicarbonsäure dargestellt, worüber in Bälde berichtet werden soll.

Um die Pyrrolidin- und *N*-Methylpyrrolidin- α -Carbonsäure zu gewinnen, ging ich von der α - δ -Dibromvaleriansäure oder vom α - δ -Dibrompropylmalonester aus, den ich aus dem Product der Einwirkung von Trimethylenbromid auf Malonsäureester hergestellt habe.

Die Einwirkung von Aethylenbromid, Trimethylenbromid und anderen Dibromparaffinen auf Malonsäureester wurde bekanntlich besonders von W. H. Perkin jun.²⁾ und seinen Schülern eingehend untersucht: in allen Fällen erhielt man halogenfreie Reactionsproducte, nämlich cyclische Dicarbonsäureester und aliphatische Tetracarbonsäureester, je nachdem ein bzw. zwei Moleküle Malonsäureester mit dem Dibromid in Reaction getreten waren. Es hat an vergeblichen Versuchen nicht gefehlt, die Zwischenphase der Bromalkylmalonester festzuhalten; so strebten z. B. R. Fittig und F. Röder³⁾ die Darstellung von Bromäthylmalonester an, um zu einer allgemeinen Methode für die Gewinnung von Lactonen zu gelangen, und R. Marburg⁴⁾ zog theoretische Folgerungen aus der scheinbaren Unmöglichkeit, diese Zwischenproducte zu isoliren. Hingegen konnte aus dem Methylmalonester nach R. Marburg⁵⁾ der Brompropylmethylmalonester gewonnen werden, da in diesem Falle die Reaction unmöglich unter Ringbildung fortschreiten kann.

¹⁾ Diese Berichte 32, 1290.

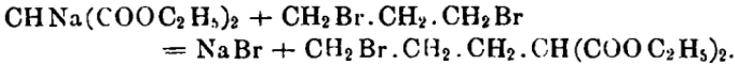
²⁾ Ueber die Einwirkung von Trimethylenbromid auf Malonester, diese Berichte 16, 1787 und 18, 3246. Journ. Chem. Soc. 51, 1 und 240.

³⁾ Diese Berichte 16, 372 und 2592; Ann. d. Chem. 227, 13.

⁴⁾ Diese Berichte 28, 8; Ann. d. Chem. 294, 89.

⁵⁾ ibidem.

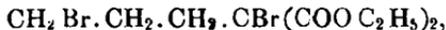
Dennoch gelingt es leicht, bei der Einwirkung molekularer Mengen Natriummalonester¹⁾ und Trimethylenbromid in der Kälte das primäre Reactionsproduct zu isoliren, den Brompropylmalonsäureester (Sdp. 158–160° bei 14 mm), welcher gemäss folgender Gleichung entsteht:



Derselbe lässt sich durch fractionirte Destillation unter vermindertem Druck von den anderen Reactionsproducten, dem Cyclobutandicarbonsäureester und dem Pentantetracarbonsäureester, gut trennen und wird in völlig reinem Zustand in einer Ausbeute von fast 30 pCt. der Theorie erhalten.

Dieser neue Ester ist ein genaues Analogon der primären Reactionsproducte, welche zu Folge den Untersuchungen von A. Lipp²⁾ bei der Umsetzung von Aethylenbromid und Trimethylenbromid mit Natriumacetessigester entstehen, nämlich des Bromäthyl- und Brompropyl-Acetessigesters, die in rohem Zustande gewonnen wurden.

Der Brompropylmalonester nimmt bei der Einwirkung von Brom in indifferenten Lösungsmitteln in der Kälte glatt ein Atom Brom auf und liefert den α - δ -Dibrompropylmalonsäureester,



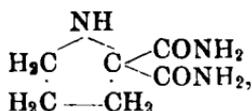
(Sdp. 177°, unter 11 mm Druck), der gewöhnlich für die im Folgenden beschriebenen synthetischen Versuche als Ausgangsmaterial diente; nur ausnahmsweise ging ich bisher von der α - δ -Dibromvaleriansäure aus, die durch Erhitzen des Esters mit concentrirter Bromwasserstoffsäure im Einschlussrohr entstand.

Bei der Einwirkung von Ammoniak und Aminen auf den Dibrompropylmalonester können entweder Derivate der Diamidobutandicarbonsäure, $\text{CH}_2(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{NH}_2)(\text{COOH})_2$, gebildet werden oder Derivate des Pyrrolidins und zwar der ($\alpha_1\alpha_1$)-Pyrrolidindicarbonsäure. In der That geht die Reaction nach beiden Richtungen; dabei hat sich aber das merkwürdige Resultat ergeben, dass bei der Umsetzung mit Ammoniak und mit Methylamin unter gleichen Bedingungen der Process in der überwiegenden Menge verschieden verläuft: Ammoniak liefert das Pyrrolidinderivat, Methylamin die Diamidverbindung als Hauptproduct; an diesem Ergebniss änderte sich nichts bei mehrfachen Abänderungen der Bedingungen, z. B. hinsichtlich der Menge der Base und der Temperatur bei der Einwirkung.

¹⁾ Da ich mit der Ausdehnung dieser Versuche auf die Bildung von Bromäthylmalonester noch beschäftigt bin, möchte ich mir die Fortsetzung der Arbeit nach dieser Richtung vorbehalten.

²⁾ Diese Berichte 18, 3278 und 22, 1196.

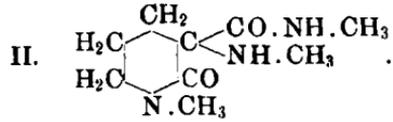
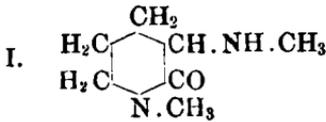
Durch Behandlung des Dibrompropylmalonesters mit Ammoniak, am besten durch Erhitzen mit methylalkoholischem Ammoniak auf 140° , habe ich in einer Ausbeute von zwei Dritteln der berechneten Menge ein schön krystallisirendes Amid (rhombische Tafeln vom Schmp. 163°) erhalten, dem folgende Constitutionsformel:



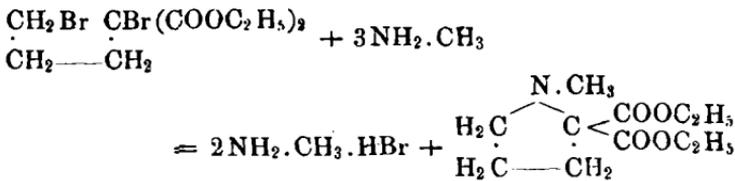
zukommt. Der Körper spaltet bei der Verseifung mit Salzsäure oder mit Barytwasser sehr leicht Kohlensäure ab und geht in die Pyrrolidincarbonsäure (Schmp. im wasserfreien Zustand 198°) über, welche grosse Aehnlichkeit mit der Hygrinsäure aufweist und durch die Eigenschaften ihrer gut krystallisirenden Salze (namentlich des Kupfersalzes $(\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2\text{N})_2\text{Cu} + 2\text{H}_2\text{O}$) und ihres Aethylesters (Sdp. $75-76^{\circ}$ bei 11 mm) genau charakterisirt wurde. Nach der Beseitigung des Diamids bildete der Rest des Reactionsproductes eine syrupöse Masse; in dieser ist (vermuthlich in Form des Esteramids) noch ein ganz erheblicher Antheil der Pyrrolidindicarbonsäure enthalten, den ich nach Verseifung, Abspaltung von Kohlensäure und Esterificirung in Form des Pyrrolidincarbonsäureesters isolirte. Bei der Destillation desselben unter vermindertem Druck zeigte es sich, dass nur ein im Verhältniss zur Menge des Ausgangsmaterials geringer Betrag höher siedender Substanz vorhanden war. Mit der Untersuchung dieses Nebenproductes der Reaction bin ich zur Zeit beschäftigt; ich hoffe, aus demselben die (α - δ)-Diamidovaleriansäure isoliren zu können.

Bei der Einwirkung von Methylamin auf den Dibrompropylmalonsäureester entsteht als Hauptproduct (über 75 pCt. der theoretisch möglichen Menge) ein leicht zu isolirendes, prächtig krystallisirendes Methylamid (monosymmetrische Prismen vom Schmp. 124°), das seiner empirischen Formel nach dem eben beschriebenen Diamid analog erscheint: $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2(\text{N}\cdot\text{CH}_3)_3$. Doch ist dieses Methylamid ganz anders constituirt. Während das Diamid bei der Verseifung mit Baryt zwei Moleküle Ammoniak abspaltet, verliert das Methylamid nur ein Molekül Methylamin, und während aus dem Ammoniakderivat quantitativ Pyrrolidincarbonsäure entsteht, bildet sich bei der Hydrolyse des Methylamids mit Alkalien oder mit Säuren keine Hygrinsäure. Vielmehr entstand hier eine syrupöse Substanz, die beim Trocknen (bei 60°) krystallisirte, die ich aber wegen ihrer unerfreulichen Eigenschaften zunächst nur in Form von mehreren, sehr charakteristischen Salzen untersucht habe. Es liegt in diesem Verseifungsproduct des Methylamids (nach dem Erwärmen auf 60°) wahrscheinlich das Lactam der α - δ -Dimethyldiamidovaleriansäure vor, ein Methylamido-N-methyl- α -piperidon, entsprechend der Formel I; das Methylamid

dürfte sich von einer Carbonsäure dieses Amidopiperidons ableiten, gemäss der Constitutionsformel II.



Neben diesem Derivat der Dimethyldiamidovaleriansäure war in dem Reactionsproduct aus Dibrompropylmalonester und Methylamin stets eine geringere Menge der erwarteten Pyrrolidinverbindung enthalten; diese konnte ich in Form des *N*-Methylpyrrolidin- α , α -dicarbonsäureesters (Sdp. 133–135° unter 10 mm) isoliren, der entsprechend der Gleichung:

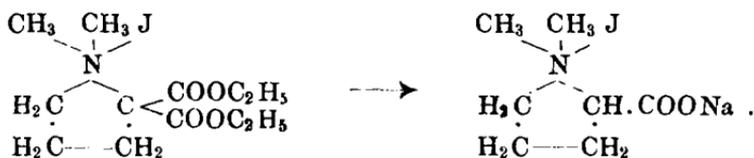


entstanden war und sich nach dreimaliger fractionirter Destillation im Vacuum rein in einer Ausbeute von 9 pCt. der berechneten Menge in meinen Händen befand. Noch einfacher und in besserer Ausbeute (15 pCt. d. Th.) gewann ich direct den Methylpyrrolidinmonocarbonsäureester (Sdp. 77–78° bei 13 mm) aus dem Gemenge der Reactionsproducte, indem ich dasselbe mit Baryt verseifte, wobei sogleich Kohlensäure abgespalten wird, darauf das Product esterificirte und unter vermindertem Druck fractionirte. Der leicht in einheitlichem Zustand erhaltene Ester lieferte bei der Verseifung mit Wasser die alsbald reine *N*-Methylpyrrolidincarbonsäure, die in allen charakteristischen Merkmalen (Krystallwassergehalt: 1 Mol.; wasserfrei: Schmp. 164–66°) und auch in den Eigenschaften ihrer Salze eine jeden Zweifel an der Identität ausschliessende Uebereinstimmung zeigte mit der Hygrinsäure nach der Beschreibung, welche C. Liebermann gemeinsam mit O. Kühling und G. Cybulski gegeben hat.

Zu den Absichten, welche bei diesen Versuchen über Pyrrolidincarbonsäuren verfolgt werden, gehörte in erster Linie die Ergänzung unserer Kenntnisse von der erschöpfenden Methylierung nach A. W. Hofmann. Die bisher untersuchten Carbonsäuren der Pyrrolidin- und Piperidin-Reihe zeigen merkwürdige, noch keineswegs aufgeklärte Unterschiede in ihrem Verhalten bei dieser Reaction. Einerseits giebt es Säuren wie die Tropinsäure¹⁾ in der Pyrrolidinreihe und unter

¹⁾ R. Willstätter, diese Berichte 28, 3278.

den Piperidinderivaten die sich ganz analog verhaltende, von A. Piccinini¹⁾ untersuchte Homotropinsäure oder *N*-Methylgranatsäure, deren Esterjodmethylate durch Alkalien, z. B. durch Kaliumcarbonat in wässriger Lösung, schon bei gelindem Erwärmen glatt aufgespalten werden (also ungleich leichter als *N*-Methylpiperidin- und *N*-Methylpyrrolidin-Jodmethylat) unter Bildung von Estern, die dem Dimethylpiperidin entsprechen; andererseits sind Piperidinmonocarbonsäuren untersucht worden, deren Esterjodmethylate selbst bei starkem Einkochen mit Alkali keine Veränderung erleiden, ausser der Verseifung der Estergruppe, z. B. die Jodmethylate des Arecolins und Dihydroarecolins²⁾ sowie des *N*-Methylpipercolinsäureesters³⁾. Es zeigte sich nun, dass in dieser Hinsicht kein Unterschied zwischen Pyrrolidin- und Piperidin-Carbonsäuren besteht; genau wie die angeführten Piperidinabkömmlinge verhält sich das Hygrinsäureesterjodmethylat, indem es selbst bei starkem Einkochen mit Natronlauge nur in das Natriumsalz des entsprechenden Carbonsäurejodmethylats übergeht. Das nämliche Salz entsteht auf gleiche Weise auch aus dem Jodmethylat des *N*-Methylpyrrolidindicarbonsäureesters, welches ebenfalls nicht aufgespalten, sondern verseift wird und dabei Kohlensäure verliert.



Nach der gleichen Richtung beabsichtige ich nun, das Esterjodmethylat der *N*-Methylpyrrolidin- α_1 - α_2 -dicarbonsäure, welche der Tropinsäure näher steht, zu untersuchen.

Da die analytische Ausarbeitung der beschriebenen Versuche noch einige Zeit beanspruchen wird, soll diese vorläufige Mittheilung dazu dienen, mir das Recht ungestörter Vollendung der Arbeit zu sichern.

¹⁾ Atti d. R. Acc. d. Lincei, Redet. 1899, II, 135 und Gaz. chim. ital. 29, II, 104.

²⁾ R. Willstätter, diese Berichte 30, 729.

³⁾ R. Willstätter, diese Berichte 29, 389.