

**Zu der Reaktivität
der Methylgruppe an heterocyclischen Verbindungen VII*
Synthese von D,L-Cusparein**

Von
Jaroslav Staněk

Aus dem Institut für Organische Chemie der Karls-Universität, Prag

(Eingegangen am 25. Februar 1957)

Es wird eine neue Synthese des D,L-Cuspareins, die vom
Chinaldin-jodmethylat ausgeht, beschrieben.

Cusparein (Schmp. 56°, $[\alpha]_D - 20,4^\circ$) wurde aus der Angosturarinde (*Cusparia trifoliata Engler*, *Galipea officinalis Hancock*) vor 50 Jahren isoliert^{1, 2}, doch wurde seine Konstitution erst vor einigen Jahren von *Schläger* und *Leeb*³ bestimmt. Gleichzeitig wurde von denselben Autoren auch die Synthese von D,L-Cusparein beschrieben³. Die Spaltung der racemischen Verbindung vom Schmp. 32 bis 35° mißlang.

In Verbindung mit den früheren Arbeiten über die Reaktivität der Methylgruppe der Picoline und des Chinaldins⁴⁻⁷ wurde eine neue Möglichkeit der Synthese von D,L-Cusparein gefunden. Durch die mit Morpholin basisch katalysierte Kondensation des Chinaldinjodmethylats mit Veratrumaldehyd wurde das Jodmethylat des (3,4-Dimethoxy-benzyliden)-chinaldins (I), Schmp. 240° u. Zers., gewonnen. Daneben entstand als Nebenprodukt das Jodmethylat des N-Methylmorpholins, Schmp. 252°; über die letzte Reaktion, nämlich dem Transfer des Methyljodids vom

* VI. Mitteilung: *J. Staněk* und *V. Zvěřina*, Chem. Zvesti 7, 645 (1953).

¹ *H. Beckurts* und *G. Frerichs*, Arch. Pharmaz. 243, 470 (1905).

² *J. Tröger* und *O. Müller*, Arch. Pharmaz. 248, 1 (1910).

³ *J. Schläger* und *W. Leeb*, Mh. Chem. 81, 714 (1950).

⁴ *J. Staněk*, *J. Hebký* und *V. Zvěřina*, Chem. Listy 46, 735 (1952).

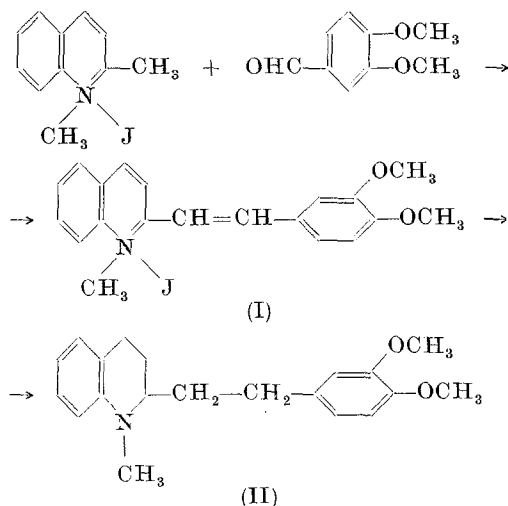
⁵ *J. Staněk*, *J. Hebký* und *V. Zvěřina*, Coll. Czech. Chem. Comm. 18, 679 (1953).

⁶ *J. Staněk* und *Z. Zekja*, Chem. Listy 47, 749 (1953).

⁷ *J. Staněk* und *V. Zvěřina*, Chem. Zvesti 7, 645 (1953).

Chinaldinjodmethylat an sekundäre Amine, wird in einer anderen Arbeit berichtet. Veratrumaldehyd wurde auf neuem Wege gewonnen, und zwar aus 3,4-Dimethoxybenzylchlorid mit Hilfe der *Sommelet*-Reaktion⁸.

Das Jodmethylat des (3,4-Dimethoxy-benzyliden)-chinaldins wurde durch Hydrierung mit Pt leicht in D,L-Cusparein (II) übergeführt. Die



Eigenschaften der erhaltenen Substanz stimmen mit den von *Schläger* und *Leeb* beschriebenen gut überein.

Experimenteller Teil

Veratrumaldehyd (Sommelet-Reaktion)

Rohes 3,4-Dimethoxybenzylchlorid, das bei der Chlormethylierung vom Veratrol (70 g, 0,5 Mol) gewonnen worden war, wurde mit einer warmen Lösung von 80 g Hexamethylentetramin in 600 ml Chloroform versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stdn. am siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt; nach dem Erkalten wurde die abgeschiedene Masse abgenutscht, mit Chloroform durchgewaschen und in einer Lösung von 400 ml 30%iger Essigsäure 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten und Zugabe von Wasser (1000 ml) wurde der Veratrumaldehyd in Äther genommen und in üblicher Weise gewonnen (Sdp.₁₀ 153 bis 156°, Schmp. 44°; Ausbeute 45,5 g, das sind 54,8%, auf Veratrol berechnet).

Kondensation von Veratrumaldehyd mit dem Jodmethylat des Chinaldins

Chinaldinjodmethylat (39,0 g, 0,1 Mol) und Veratrumaldehyd (16,6 g, 0,1 Mol) wurden in alkohol. Lösung (150 ml) vermischt und nach Zugabe von Morpholin (6 ml) 1 Std. zum Sieden erhitzt. Schon nach der Zugabe von Morpholin färbte sich das Reaktionsgemisch tiefrot und zugleich schied

⁸ S. J. Angyal, *Org. React.*, Bd. 8, S. 197. Wiley. 1954.

sich eine kristalline, rot gefärbte Substanz ab, die nach dem Erkalten abgenutscht wurde (Schmp. 240°, Ausbeute 27 g, 62,4%). Aus der Mutterlauge wurden schwach gelb gefärbte Kristalle (5 g) gewonnen, die als Jodmethylat des N-Methyl-morpholins (Schmp. 252°) identifiziert werden konnten.

$C_{20}H_{20}O_2NI$ (433,27), Jodmethylat des (3,4-Dimethoxy-benzyliden)-chinaldins (I)

Ber. C 55,44, H 4,65, N 3,23, I 29,29.

Gef. C 55,62, H 4,43, N 3,29, I 29,74.

$C_6H_{14}ONI$ (243,08), Jodmethylat des N-Methylmorpholins.

Ber. C 29,64, H 5,81, N 5,76, I 52,21.

Gef. C 29,53, H 5,99, N 5,82, I 52,66.

Reduktion von I zum D,L-Cusparein

I (4,3 g, 0,01 Mol) wurde in 50 ml Äthylalkohol suspendiert und nach Zugabe von PtO_2 (0,2 g) hydriert. Der durch Reduktion erhaltene Katalysator wurde in sehr feiner Form an der zu reduzierenden Substanz (als Träger) abgeschieden. Während der Reduktion (für die drei Doppelbindungen ber.: 675 ml Wasserstoff) verschwand die rote Farbe der Substanz, die zugleich in Lösung ging.

Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurde der ölige Rückstand im Vak. destilliert. Durch Kristallisation des fast farblosen Sirups aus einer Mischung von Äther-Petroläther wurde D,L-Cusparein (II, 0,9 g) in farblosen Kristallen vom Schmp. 33 bis 36° gewonnen.

$C_{20}H_{25}O_2N$ (311,41). Ber. C 77,13, H 8,09, N 4,39.

Gef. C 77,32, H 8,24, N 4,19.