

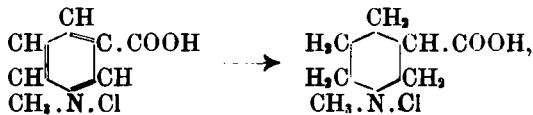
675. A. Wohl und A. Johnson¹⁾: Über Arecaidin
und Arecolin.

[Mitteilung aus dem Organ.-chem. Laborat. der Techn. Hochschule Danzig.]

(Eingegangen am 11. November 1907.)

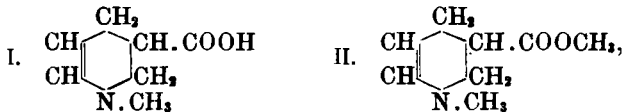
Die erste Synthese des Arecaidins durch Jahns²⁾ gelang von der β -Pyridin-carbonsäure (Nicotinsäure) aus auf folgendem Wege: Getrocknetes nicotinsaures Kalium wurde mit einem Überschuß von Methyljodid auf 150° erhitzt; es bildete sich ein zuerst von Hantzsch³⁾ dargestelltes Jodmethylat des Nicotinsäuremethylesters, das mittels Chlorsilber in das Hydrochlorid übergeführt wurde.

Bei der Reduktion des letzteren mit Zinn und Salzsäure wurde der Ester verseift unter gleichzeitiger Anlagerung von Wasserstoff an den Pyridinkern. Dabei ging natürlich die quartäre Pyridiniumbase in eine tertiäre Piperidinbase über:



und es bildete sich gleichzeitig Methyltetrahydronicotinsäure und Methylhexahydronicotinsäure.

Jahns stellte fest, daß die Methyltetrahydronicotinsäure vollkommen identisch war mit dem Arecaidin und drückte, ohne für die angenommene Lage der doppelten Bindung Gründe anzuführen, die Konstitution des Arecaidins (I) und Arecolins (II) durch folgende Formeln aus:



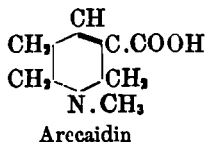
Die nachstehend beschriebene zweite Synthese beseitigt die letzte Unsicherheit hinsichtlich der Struktur des Arecaidins und Arecolins, da sie die Lage der doppelten Bindung festlegt, und zwar in anderem

¹⁾ Promotionsarbeit von A. Johnson, eingereicht bei der Philosophischen Fakultät der Universität Berlin.

²⁾ Arch. d. Pharm. **229**, 669—704.

³⁾ Diese Berichte **19**, 31 [1886].

Sinne, als es Jahns angenommen hatte, nämlich entsprechend den Formeln



Die Synthese geht aus vom Methylamido- β -dipropionaldehyd-tetraäthylacetal, $\text{CH}_3 \cdot \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$,

93 g (3 Mol.) wasserfreies Methylamin¹⁾ werden in 300 g Benzol und 350 g (etwas über 2 Mol.) β -Chlorpropionaldehydacetal gelöst und im Autoklaven erhitzt. Dabei tritt mit steigender Temperatur des Autoklavinhalts ein Druck auf, der bis 6 Atm. anwächst und dann mit dem Fortschreiten der Reaktion allmählich abnimmt; Temperatur 125—135°. Nach dem Erkalten wird die Benzollösung abgesaugt, das meist hellrot gefärbte Filtrat zuerst auf dem Wasserbade bei gewöhnlichem Druck, dann bei 20—30 mm bis 50° abdestilliert. Dem Rückstande wird nach dem Verdünnen mit wenig Wasser unter starker Kühlung und Rühren so lange Salzsäure zugesetzt, bis die Lösung ganz schwach sauer reagiert. Dabei werden die Basen in die Chlorhydrate übergeführt. Dreimaliges Ausschütteln mit Äther entfernt das Chlorpropionacetal, das sich durch fraktionierte Destillation von den freien Basen nicht trennen läßt. Diese werden nunmehr aus den Chlorhydraten durch Übersättigen mit Kaliumcarbonat wieder in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat und Abdestillieren des Äthers im Vakuum fraktioniert. Bei 15 mm Druck geht bis 110° hauptsächlich sekundäre Base, von 140—160° tertiäre Base über. Der Rückstand besteht aus einer dunkel gefärbten, sirupösen Masse, die nicht weiter untersucht wurde. Zur Analyse wird noch einmal bei 0.01 mm Druck destilliert, wodurch die Basen vollkommen farblos erhalten werden. Die Ausbeute an tertiärer Base aus 300 g Chlorpropionacetal beträgt im besten Falle 233 g, geht in anderen Fällen bis auf 157 g herunter; durchschnittlich werden etwa 210 g erhalten.

¹⁾ Das salzsaure Methylamin wurde nach der vorzüglichen Vorschrift von Brochet und Cambier (Bull. soc. chim. 1895, I, 533) dargestellt und die kalt gesättigte, wäßrige Lösung auf Stücke festen Ätzkalis getropft, zuletzt zur vollständigen Austreibung im Ölbad erhitzt und das getrocknete Gas unter Kühlung in dem Gemenge von Benzol und Chlorpropionacetal aufgefangen (letzteres, um das Erstarren des Benzols zu verhüten).

Die tertiäre Base ist ein fast farbloses, mit der Zeit sich gelb färbendes Öl, das aminartig riecht, mit Alkohol, Äther und Aceton mischbar, in Wasser aber fast unlöslich. Sie reagiert stark alkalisch, löst sich aber in konzentrierter Salzsäure unter Erwärmung nur langsam auf. Sdp. 112° bei 0.48 mm Druck (141° Badtemperatur).

0.1551 g Sbst.: 0.3515 g CO₂, 0.1580 g H₂O. — 0.1564 g Sbst.: 7.9 ccm N (21.5°, 709.5 mm).

C₁₅H₃₃O₄N. Ber. C 61.85, H 11.34, N 4.81.
Gef. » 61.80, » 11.32, » 5.45.

Der zu hohe Stickstoffgehalt, der in wiederholten Analysen fast genau übereinstimmend gefunden wurde, spricht dafür, daß noch etwas sekundäre Base in der tertiären enthalten ist.

Methylamido-β-propionaldehyd-diäthylacetal,
CH₃.NH.CH₂.CH₂.CH(OC₂H₅)₂.

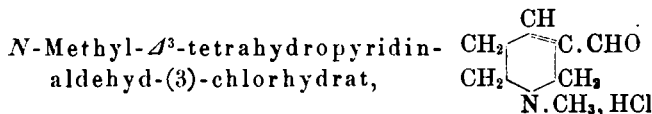
Diese sekundäre Base ist ein vollständig farbloses, bewegliches, stark alkalisch reagierendes Öl, das aminartig riecht. Sie löst sich in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln sehr leicht, auch im Gegensatz zu der tertiären Base in Wasser.

Eine kleine Menge, zur Aufbewahrung in einem Röhrchen eingeschmolzen, zeigte nach 6 Monaten eine geringe Trübung. Binnen 3 Tagen wandelte sich der ganze Inhalt in eine krystallinische Masse um. Es war, als dieses beobachtet wurde, weiteres Material zur Untersuchung nicht mehr vorhanden.

Es wurde vergebens versucht, ein krystallisiertes Platinsalz darzustellen.

0.1773 g Sbst.: 0.3875 g CO₂, 0.1859 g H₂O. — 0.1001 g Sbst.: 8 ccm N (23°, 705 mm).

C₈H₁₉O₂N. Ber. C 59.62, H 11.80, N 8.69.
Gef. » 52.62, » 11.64, » 8.59.



Zu 1¼ Teil rauchender, mit Kältemischung abgekühlter Salzsäure, die sich in einem Erlenmeyer-Kolben befindet, wird aus einem Tropftrichter 1 Teil tertiäre Base ganz langsam und unter andauerndem Schütteln zugegeben. Nach 1½ Stunden Stehen wird die leicht gelb gefärbte, sirupöse Masse in eine Krystallisierschale gegossen und auf das Wasserbad gebracht. Die Art des Eindampfens bedingt vor allem die Ausbeute und Reinheit des salzsauren Salzes. Sobald die Masse heiß

geworden ist, entfernt man sie für einen Augenblick vom Wasserbade und prüft durch Reiben mit einem Glasstabe, ob bereits Krystallisation eintritt. Ist es nicht der Fall, so muß das kurze Erwärmen und die Prüfung durch Reiben wiederholt werden. Im allgemeinen ist die Operation, wenn man von 40 ccm Base ausgeht, und eine genügend große Krystallisierschale anwendet, in 3—4 Minuten beendigt. Sobald die Krystallisation begonnen hat, wird die Schale in eine bereit gehaltene Kältemischung eingetaucht, um ein längeres Heißbleiben der Masse, das Farbe und Ausbeute schädigt, zu vermeiden. Die Krystalle werden abgesaugt und mit absolutem Alkohol nachgewaschen. Das mit Alkohol gemischte Filtrat beginnt sofort wieder Krystalle abzuscheiden, und die Krystallisation ist nach einer Stunde beendet. Durch jedesmaliges vorsichtiges Eindampfen der Mutterlaugen erhält man im ganzen noch 4 Krystallisationen, von denen die erste noch beinahe weiß, die letzteren steigend gelblich gefärbt sind.

Die Gesamtausbeute beträgt 90—95 % der Theorie. Der aus warmem verdünntem Alkohol umkrystallisierte salzsaure Aldehyd gibt rein weiße Krystalle, zuweilen über zentimeterlang, die bei 194.5° schmelzen (korr.).

Der salzsaure Aldehyd ist in Wasser leicht löslich unter starker Abkühlung, schwerer in heißem verdünntem Alkohol, schwer in absolutem, unlöslich in Äther, Benzol und Aceton. Er reduziert Fehling'sche Lösung, ebenso ammoniakalische Silberlösung unter Spiegelbildung, und gibt mit Phenol oder β -Naphthol und konzentrierter Schwefelsäure rotbraune Färbungen.

0.1959 g Sbst.: 0.3758 g CO₂, 0.1350 g H₂O. — 0.1813 g Sbst.: 13.4 ccm N (23°, 745 mm). — 0.2145 g Sbst.: 0.1908 g AgCl.

C₇H₁₁ON.HCl. Ber. C 52.01, H 7.43, N 8.66, Cl 21.98.
Gef. > 52.31, > 7.65, > 8.33, > 21.99.

N-Methyl- Δ^3 -tetrahydropyridin-aldoxim-(3)-chlorhydrat.

Nach Vermischen einer kalt gesättigten, wäßrigen Lösung von 16.15 g salzsaurem Aldehyd ($\frac{1}{10}$ Mol.) mit einer heiß gesättigten, wäßrigen Lösung von 6.95 g Hydroxylaminhydrochlorid ($\frac{1}{10}$ Mol.) scheidet sich sofort das salzsaure Oxim des Aldehyds krystallinisch aus. Abgesaugt und mit absolutem Alkohol gewaschen, sind die weißen Krystalle chemisch rein. Die Mutterlaugen geben durch Eindampfen weitere beträchtliche Mengen Oxim. Ausbeute bis 93 % der Theorie.

Das Oxim bildet farblose luftbeständige Nadeln, die zuweilen zentimeterlang erhalten werden, ist leicht löslich in Wasser und heißem verdünntem Alkohol, weniger in stärkerem und beinahe unlöslich in absolutem Alkohol; ebenso ist es unlöslich in Äther, Chloroform, Benzol und Aceton; es wird am besten aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und schmilzt bei 249.5° (korr.).

kleiner Überschuß an Baryt bei der weiteren Verarbeitung leichter entfernbar ist. Das vom Bariumsulfat abfiltrierte, schwach gelb gefärbte Filtrat wird mit Tierkohle gekocht, filtriert und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Das Arecaidinhydrochlorid, durch Ausziehen mit viel absolutem Alkohol von Chlorbarium getrennt, scheidet sich aus den eingedampften Lösungen beim Abkühlen mit Eis ab. Ausbeute bis 83 % der Theorie.

Arecaidinhydrochlorid krystallisiert in feinen, farblosen Nadeln, die in Wasser sehr leicht, in kaltem, absolutem Alkohol schwer, in heißem leichter löslich sind, in Äther, Aceton und Benzol unlöslich. Bei langsamem Erhitzen tritt Dunkelfärbung bei 240—250° ein, und die Substanz schmilzt bei 257—258° (korr.) unter starkem Aufschäumen; erhitzt man dagegen schnell, so zersetzt sie sich bei 262—263° (korr.).

0.1543 g Subst.: 0.2677 g CO₂. — 0.1824 g Subst.: 0.1119 g H₂O. — 0.2053 g Subst.: 13.8 ccm N (19°, 752 mm). — 0.2054 g Subst.: 0.1670 g AgCl.
C₇H₁₂O₂NCl. Ber. C 47.32, H 6.76, N 7.80, Cl 20.00.

Gef. » 47.31, » 6.80, » 7.78, » 20.10.

Arecaidin-platinchlorid, (C₇H₁₁NO₂.HCl)₂PtCl₄. Das Salz krystallisiert in prachtvollen gelben Oktaedern, ist wasserfrei und schmilzt unter Aufschäumen bei schnellem Erhitzen bei 225—226° (korr.).

0.2501 g Subst. (im Vakuum getrocknet): 0.0716 g Pt.

(C₇H₁₁O₂N)₂H₂PtCl₆. Ber. Pt 28.16. Gef. Pt 28.62.

Jahns gibt als Schmelzpunkt seines Arecaidinplatinchlorids 208—209° an. Wir fanden bei schnellem Erhitzen konstant 225—226° (korr.). Jahns gibt weder die Art des Erhitzens, noch die Korrektur an.

Hr. Prof. R. Willstätter hatte die Liebenswürdigkeit, uns etwas Arecaidin (das aus Betelnüssen stammte) zur Verfügung zu stellen, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken. Das hieraus hergestellte Arecaidinplatinchlorid war mit unserem identisch: Schmp. 225—226° (korr.) (Mischprobe).

Arecaidin-goldchlorid, C₇H₁₁NO₂.HCl.AuCl₃. Vierseitige Prismen aus sehr verdünnter, heißer Salzsäure, in Wasser löslich. Beim Erhitzen der wäßrigen Lösung scheidet sich metallisches Gold ab; diese Zersetzung wird jedoch durch freie Salzsäure verhindert. In absolutem Alkohol leicht löslich; Schmelzpunkt übereinstimmend mit den Angaben von Jahn und Willstätter 197—198° (korr.) (Mischprobe).

0.3423 g Subst.: 0.1402 g Au.

C₇H₁₁O₂N.HAuCl₄. Ber. Au 40.99. Gef. Au 40.95.

Arecaidin oder
N-Methyl-Δ³-tetrahydronicotinsäure,

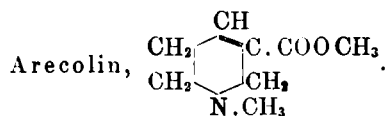
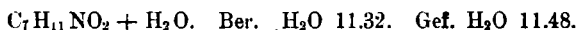


3.55 g (²/₁₀₀ Mol.) salzsauren Arecaidins werden in einem verhältnismäßig großen Becherglase mit Wasser aufgenommen und auf

das Wasserbad gebracht. Der heißen Lösung werden 3.12 g ($\frac{1}{100}$ Mol.) in Wasser gelöstes Silbersulfat zugegeben und auf dem Wasserbade so lange erhitzt (ca. 2 Stunden), bis das sich abscheidende Silberchlorid zu Boden gefallen und die trübe Lösung vollständig klar geworden ist. Die heiße, filtrierte Lösung wird mit Bariumhydroxyd in kleinem Überschuß versetzt. Nach dem Absaugen vom Bariumsulfat wird das in Lösung gegangene Silber durch Schwefelwasserstoff beseitigt, die silberfreie Lösung in eine Krystallisierschale gebracht und auf dem Wasserbade eingedampft bis zur eintretenden Krystallisation. Die nach dem Erkalten abgesaugten Krystalle werden mit wenig absolutem Alkohol nachgewaschen und aus heißem absolutem Alkohol umkrystallisiert. Das so erhaltene Arecaidin bildet schneeweiße, vier- und sechsseitige, dicke Tafeln, die luftbeständig sind. Es ist sehr leicht löslich im Wasser, leicht löslich in verdünntem Alkohol, weniger in stärkerem, beinahe unlöslich in absolutem Alkohol und ganz unlöslich in Äther, Benzol und Chloroform. Es ist vollständig identisch mit dem natürlichen Arecaidin: die wäßrige Lösung reagiert neutral, die konzentrierte sehr schwach sauer und wird durch eine Spur Eisenchlorid rötlich gefärbt. Arecaidin krystallisiert mit einem Molekül Krystallwasser, das bei 100° fortgeht. Aus Wasser umkrystallisiertes, im Trockenschrank eine Stunde lang erhitztes oder im Vakuumexsiccator getrocknetes Arecaidin schmilzt bei $222\text{--}223^{\circ}$ (korr.) unter Aufschäumen und Verkohlen. Wird aber das Arecaidin aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, gleichgültig ob bei 100° eine Stunde lang getrocknet oder im Vakuumexsiccator, so zeigte es konstant den Schmp. 232° (korr.).

Die Willstättersche Arecaidinprobe verhielt sich ebenso. In allen Fällen wurden die Schmelzpunkte bei raschem Erhitzen genommen. Jahn gibt als Schmelzpunkt $222\text{--}223^{\circ}$, aus 60—70-prozentigem Weingeist umkrystallisiert.

Krystallwasserbestimmung der aus 60—70-proz. Alkohol krystallisierten Substanz:



Das Arecolin wurde durch Methylierung des synthetischen, salzsauren Arecaidins dargestellt (nach Jahns Vorschrift) und zur weiteren Identifikation in die charakteristischen Derivate übergeführt.

Bromwasserstoffsäure Arecolin krystallisiert in feinen Prismen, die im Gegensatz zu den andern Salzen luftbeständig sind.

Es ist in Wasser sehr leicht löslich; in heißem Alkohol leicht, in kaltem schwer und in Äther unlöslich. Der Schmelzpunkt liegt bei 167—169° (korr.).

Arecolin, aus dem von Willstätter zur Verfügung gestellten Arecaidin hergestellt, zeigt den gleichen Schmelzpunkt (Mischprobe), der auch mit der Angabe von Jahns übereinstimmt.

Das Hydrochlorid wurde aus der sirupdicken Lösung erhalten. Es krystallisiert in feinen Nadeln, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Die Verbindung ist sehr zerfließlich und schmilzt bei 157—158° (korr.).

Arecolin-jodmethylat. Diese Verbindung erhielt zuerst Willstätter¹⁾ durch Einwirkung von Jodmethyl auf Arecolin. Das Arecolin wurde mit der doppelten Menge Methylalkohol verdünnt und das Jodmethyl unter Kühlung hinzugefügt; hierdurch wird die Reaktion gemäßigt. Die zuerst warm gewordene Lösung erstarrt plötzlich zu einem weißen Krystallbrei, der nach dem Absaugen und Waschen mit absolutem Alkohol aus heißem, absolutem Alkohol umkrystallisiert wurde.

Farblose, glänzende Prismen, die bei 173—174° (korr.) schmelzen, in Übereinstimmung mit der Angabe von Willstätter (Mischprobe).

Das Jodmethylat wurde mit Silberchlorid in das sirupöse Arecolinchloromethylat übergeführt und daraus das charakteristische

Arecolinchlormethylat-goldchlorid, $C_9H_{16}O_2NCl \cdot AuCl_3$, dargestellt; lichtgelbe Nadeln, in kaltem Wasser löslich, die aus heißem Methylalkohol umkrystallisiert, übereinstimmend mit den Willstätterschen Angaben, bei 134—135° (korr.) schmelzen (Mischprobe).

0.2736 g Sbst.: 0.1056 g Au.

$C_9H_{16}O_2N AuCl_4$. Ber. Au 38.70. Gef. Au 38.60.

676. A. Wohl und E. Grosse²⁾: Über eine tertiäre Triacetalbase und den freien Arecaidin-aldehyd.

[Mitteilung aus dem Organ.-chem. Laborat. der Techn. Hochschule Danzig.]
(Eingegangen am 11. November 1907.)

Das Ausgangsmaterial für die nachstehende Untersuchung, die tertiäre Triacetalbase, $N[CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(OC_2H_5)_2]_3$, wird als regelmäßiges Nebenprodukt bei der Darstellung der sekundären Base $HN[CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(O C_2H_5)_2]_2$ erhalten, wie oben (vgl. die erste Abhandlung von A. Wohl und M. S. Losanitsch) näher dargelegt ist. Die Substanz wird durch wiederholte Destillation im hohen Vakuum sehr rein erhalten; ihre Eigenschaften sind schon S. 4686 angegeben worden.

¹⁾ R. Willstätter, Über Arecolinjodmethylat: diese Berichte 30, 729 [1897].

²⁾ Diplomarbeit von E. Grosse, eingereicht bei d. Abt. f. Chemie a. d. Techn. Hochschule Danzig.