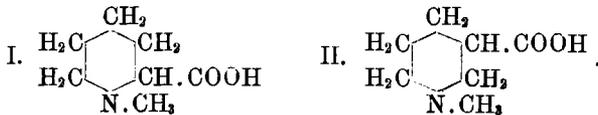


**87. Kurt Heß und Friedrich Leibbrandt: Synthese von *N*-Methyl-tetrahydropyridin-carbonsäuren. I.: Eine neue Bildungsweise des Arecaidins und des Arecolins. Zur Aufklärung der Konstitutionen des Guvacins und des Arecains.**

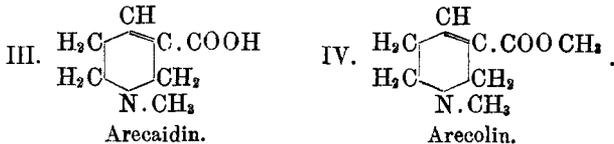
[Aus dem Chem. Institut der Naturw.-mathem. Fakultät der Universität Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 12. Februar 1918.)

Vor einigen Monaten<sup>1)</sup> haben wir über die Bildungsweise der methylierten Derivate von Piperidin-carbonsäuren berichtet. Mit Hilfe von Formaldehyd und Ameisensäure waren in guter Ausbeute *N*-Methyl-hexahydro-picolinsäure (I.) und *N*-Methyl-hexahydro-nicotinsäure (II.) dargestellt worden:



*N*-Methyl-hexahydro-nicotinsäure steht in naher Beziehung zu einem vor 17 Jahren von E. Jahns<sup>2)</sup> aus der Arecanuß isolierten Alkaloid, dem Arecaidin. Nach einer künstlichen Bildungsweise, die im Jahre 1907 von A. Wohl und A. Johnson<sup>3)</sup> durchgeführt worden ist, kommt dem Arecaidin die Konstitution einer am Stickstoff methylierten Tetrahydro-nicotinsäure zu:



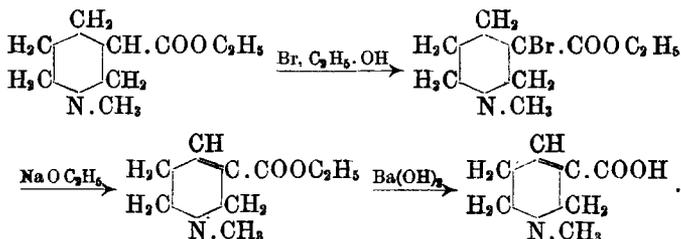
Wohl und Johnson gingen damals vom Methylamino- $\beta$ -dipropionaldehyd-tetraäthylacetal aus und wandelten dieses Material in durchsichtiger Reaktionsfolge in die *N*-Methyl- $\Delta^3$ -tetrahydro-nicotinsäure um, die sich mit dem Jahns'schen Arecaidin identisch zeigte. Wir haben nun versucht, unsere Aminosäure (II.), die hiernach als Dihydroarecaidin aufzufassen ist, in das Jahns'sche Alkaloid überzuführen. Dies konnte bequem durch Bromierung des Methyl- oder Äthylesters der Säure in alkoholischer Lösung und nachfolgender Abspaltung von Bromwasserstoff mit Natriumalkoholat erreicht werden. Merkwürdi-

<sup>1)</sup> B. 50, 385 [1917].

<sup>2)</sup> Ar. 229, 669 [1891].

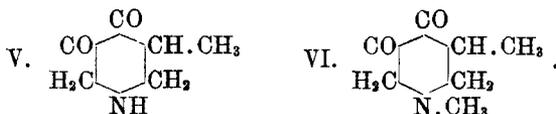
<sup>3)</sup> B. 40, 4712 [1907].

gerweise bildete sich hier die Doppelbindung nur nach dem zum Stickstoff *para*-ständigen Kohlenstoffatom:



Neben der Säure stellten wir auch ihren Methyl- und Äthylester dar, von denen der erstere als Arecolin (IV.) Bedeutung hat, das ebenfalls von Jahns aus Arecanüssen isoliert worden ist.

In seiner schönen Arbeit über die Alkaloide der Arecanuß hat Jahns neben dem Arecaidin und Arecolin noch ein anderes Alkaloidpaar beschrieben: das Guvacin und Arecain. Jahns entdeckte auch den Zusammenhang zwischen ihnen, indem es ihm gelang, durch Methylierung das durch sekundären Amincharakter ausgezeichnete Guvacin in das Arecain umzuwandeln. Durch Destillation von Guvacin mit Zinkstaub wurde fernerhin  $\beta$ -Picolin erhalten, und Jahns glaubte auf Grund dieser Daten folgende Formeln für Guvacin (V.) und Arecain (VI.) aufstellen zu können:



Diese Konstitutionsformeln sind unwahrscheinlich. Bei der allgemein gemachten Erfahrung, wonach Alkaloide derselben Pflanze meist in nahem chemischen Zusammenhang zu einander stehen, wäre für die Konstitutionstypen der beiden Alkaloidpaare Arecaidin-Arecolin und Guvacin-Arecain eine engere Beziehung zu erwarten gewesen, als sie durch die Formeln III, IV, V und VI gegeben ist. Für Guvacin und Arecain war eher an eine zu Arecain stellungsisomere Aminosäure zu denken, d. h. an eine tetrahydrierte Pyridin-carbonsäure mit einer zum Arecaidin isomeren Anordnung von Doppelbindung und Carboxylgruppe.

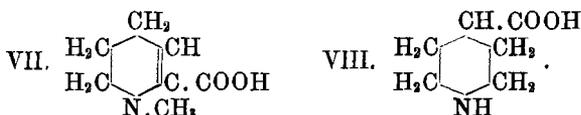
Nachdem ein einfacher Weg zur Bildung solcher Körper an dem oben erwähnten Beispiele ausgearbeitet war, lag es also im Interesse der Aufklärung dieser Alkaloide, noch andere tetrahydrierte Pyridin-carbonsäuren darzustellen. Wir benutzten daher die früher dargestellte *N*-Methyl-hexahydro-picolinsäure (I.), um sie in analoger Weise in die entsprechende ungesättigte Verbindung (VII.) umzuwan-

deln. Durch Einwirkung von Brom auf den Methyl- oder Äthylester der *N*-Methyl-hexahydro-picolinsäure trat auch hier leicht Bromierung ein, und durch Behandeln des Reaktionsproduktes mit Alkoholat erfolgte ebenso leicht die Bromwasserstoff-Abspaltung und Bildung der ungesättigten Aminosäure. Sie wurde zunächst als Ester isoliert, der durch Verseifung mit Baryt dann die schön krystallisierte *N*-Methyl- $\Delta^2$ -tetrahydro-picolinsäure gab. Die Verbindung zeigte genau denselben Charakter, wie er für Arecain von Jahns beschrieben worden ist. Die Eigenschaften unserer Säure stimmten mit denen von Jahns für das Arecain beschriebenen so überein, daß wir lange Zeit an die Identität beider Verbindungen geglaubt haben. So war z. B. der Schmelzpunkt der freien Säuren absolut derselbe, so zeigten die Gold- und Platinsalze nur so geringe Unterschiede in den Schmelzpunkten, daß dieser leicht auf Kosten der verschiedenen Reinheit der Präparate gesetzt werden konnte. Wir wurden erst über die wahren Verhältnisse aufgeklärt, als wir uns das natürliche Material selbst bereitet hatten. Wir stellten uns das Arecain aus Guvacin dar, von dem uns die Firma Merck einige Gramme zur Verfügung stellen konnte. Mit Hilfe unserer Methylierungsmethode durch Formaldehyd und Ameisensäure ließ sich Arecain in quantitativer Ausbeute aus Guvacin herstellen, eine Umwandlung, die, wie aus den Jahns'schen Mitteilungen hervorgeht, nach den alten Methylierungsverfahren nur sehr schlecht durchführbar war. Der genaue Vergleich des methylierten Präparates mit unserem synthetischen Produkt zeigte, daß einige Schmelzpunktangaben von Jahns zu berichtigen sind, so daß trotz ihrer ganzen Ähnlichkeit beide Substanzen doch charakteristisch von einander zu unterscheiden sind. Der Schmelzpunkt des natürlichen Produktes wurde statt  $213^\circ$ , wie Jahns angibt, zu  $231^\circ$  gefunden. Ebenso fanden wir etwas höhere Schmelzpunkte für das Platinsalz: Schmp.  $220^\circ$  (Jahns findet  $210^\circ$ ) und Goldsalz: Schmp.  $200^\circ$  (Jahns findet  $194\text{--}195^\circ$ ). Diese Schmelzpunkte stimmen nun zwar mit denen für das synthetische Präparat (Platinsalz Schmp.  $220^\circ$ , Goldsalz Schmp.  $200^\circ$ ) vollkommen überein. Dies ist aber nur ein Zufall. Einen scharfen Unterschied ergab der Vergleich der beiden Chlorhydrate: das Arecain-Chlorhydrat schmolz bei  $250^\circ$ , das Chlorhydrat der *N*-Methyl- $\Delta^2$ -tetrahydro-picolinsäure bei  $210^\circ$ .

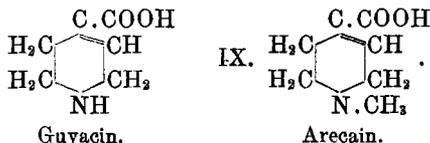
War durch diese Vergleichung die Verschiedenheit beider Substanzen erwiesen, so deutete die Ähnlichkeit beider doch auf einen nahverwandten chemischen Typus hin. Jahns glaubte die Anordnung der beiden Sauerstoffatome des Arecains bzw. des Guvacins in einer Carboxylgruppe ablehnen zu müssen, da im Gegensatz zu Arecain Guvacin sich mit Methylalkohol und Salzsäure nicht verestern lasse.

Wir haben nun das Arecain mit alkoholischer Salzsäure behandelt und haben einen Äthylester<sup>1)</sup> erhalten. Merkwürdigerweise ist die Veresterung nicht ohne Veränderung des übrigen Moleküls erfolgt. Das Arecain hat während der Veresterung seine Methylgruppe verloren, die wahrscheinlich als Chlormethyl abgespalten worden ist, und ist dabei in den Äthylester des Guvacins übergegangen. Dies deutet darauf hin, daß die Carboxylgruppe zu der basischen Gruppe des Alkaloides in irgend einer Beziehung steht, wie dies ja auch schon aus dem völlig neutralen Charakter von Guvacin und Arecain hervorgeht.

War durch den Nachweis einer Carboxylgruppe die oben schon angedeutete Natur dieser Alkaloide sichergestellt und damit das Vorhandensein einer Doppelbindung wahrscheinlich gemacht, so mußte die Doppelbindung jetzt nachgewiesen werden. Guvacin wie Arecain nehmen bei Gegenwart von kolloidalem Platin je 2 Atome Wasserstoff auf und gehen dabei in die gesättigten Aminosäuren über. Das Reaktionsprodukt aus Guvacin, das Dihydro-guvacin, ist nun mit Hexahydro-pyridin- $\gamma$ -carbonsäure (VIII.) (Isopipecotinsäure) identisch, das Reaktionsprodukt aus Arecain ist die entsprechende methylierte Verbindung.



Für die Konstitution des Guvacins und Arecains ergibt sich also, daß beide Alkaloide tetrahydrierte  $\gamma$ -Picolinsäuren sind, also zum Arecain und Arecolin in einem nahverwandtschaftlichen Verhältnis stehen. Fraglich ist noch die Stellung der Doppelbindung. Wir halten aber in Anlehnung an die Konstitution des Arecains eine Formulierung nach folgender Art für die wahrscheinlichste:



Die Frage nach der Stellung der Doppelbindung wird sich durch die künstliche Darstellung entscheiden lassen. Genau wie wir die Synthese des Arecains und der *N*-Methyl- $\gamma$ -tetrahydro-picolinsäure

<sup>1)</sup> Über die Veresterung des Guvacins mit Methylalkohol und Salzsäure, sowie das natürliche Vorkommen dieses Esters siehe die nachfolgende Arbeit.

durchgeführt haben, ergibt sich der Weg für die Bildung einer Verbindung der Formel IX<sup>1)</sup>.

Nachdem so durch die Überführung des Guvacins in die Isonipecotinsäure die Konstitution für Guvacin und Arecain sichergestellt ist, müssen wir noch kurz auf die Jahns'sche Angabe zurückkommen, daß Guvacin mit Zinkstaub  $\beta$ -Picolin ergibt. Vermutlich hat Jahns nicht  $\beta$ -Picolin, das er in Form seines Platinates isolierte, unter den Händen gehabt, sondern  $\gamma$ -Picolin. Bei der geringen Menge, die, wie er angibt, ihm hiervon nur zur Verfügung gestanden hat, kann eine Verwechslung der beiden Platinatate nicht wunder nehmen.  $\gamma$ -Picolin-Platinat schmilzt unter Zersetzung nach Angabe von Ladenburg<sup>2)</sup> bei 221°, während  $\beta$ -Picolin-Platinat nach Angabe von Stöhr<sup>3)</sup> den Zersetzungspunkt 200—202° hat. Jahns findet für sein Präparat 195°.

#### Versuche.

Die für die erste Versuchsreihe benötigte Nipecotinsäure wurde letzthin<sup>4)</sup> aus Nicotinsäure durch Hydrierung (Pd, H<sub>2</sub>) dargestellt. Man kann dabei auch die hydrierte Säure als Acetat isolieren. Das Acetat läßt sich aus Eisessig gut umkrystallisieren. Schmp. 289—290° unter Zersetzung.

0.1232 g Subst.: 0.1982 g CO<sub>2</sub>, 0.0845 g H<sub>2</sub>O. — 0.1364 g Subst.: 0.2176 g CO<sub>2</sub>, 0.0896 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (189.13). Ber. C 43.49, H 7.31.

Gef. » 43.87, 43.71, » 7.67, 7.35.

Die Substanz löst sich spielend in Äthylalkohol, Methylalkohol und Wasser; aus heißem Eisessig kommt sie beim Abkühlen in schönen, nadelförmigen Krystallen heraus. In wäßrigen Lösungen zersetzt sie sich nicht so leicht wie das entsprechende Chlorhydrat. Aus diesem Grunde haben wir die Säure nach der Hydrierung in Form ihres Acetats isoliert. — Die als Ausgangsmaterial für die Darstellung von *N*-Methyl- $\beta$ -tetrahydro-nicotinsäure dienende *N*-Methyl-hexahydro-nicotinsäure wurde nach der von uns angegebenen Methode dargestellt. Es ist noch das Chlorhydrat und Jodmethylat ihres Methylesters, sowie der Äthylester nachzutragen. Über den basisch reagierenden Methyl ester der *N*-Methyl-hexahydro-nicotinsäure wurde trocken-

<sup>1)</sup> Wir hätten mit der Wiedergabe der bisherigen Ergebnisse gern gewartet, bis auch die Stellung der Doppelbindung im Guvacin und Arecain entschieden war. Allein die Ausgangsmaterialien für die angegebene Synthese sind uns zurzeit noch nicht zugänglich. Wir müssen also die Erledigung dieser Frage noch etwas aufschieben.

<sup>2)</sup> A. 247, 10 [1888]. <sup>3)</sup> B. 23, 3153 [1890]. <sup>4)</sup> B. 50, 387 [1917].

nes Salzsäuregas geleitet. Dabei erstarrte der Ester zu einer schwach gelb gefärbten Krystallmasse, die, mit einem Gemisch von gleichen Teilen Methylalkohol und Essigester verrieben, das Chlorhydrat in Form weißer Nadeln ergab, die abgenutscht wurden. Vor der Analyse wurde bei 78° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Schmp. 193° unter Zersetzung bei kurz vorhergehender Sinterung.

0.1254 g Sbst.: 0.0937 g AgCl.

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>Cl (193.60). Ber. Cl 18.32. Gef. Cl 18.49.

Das Jodmethylat des *N*-Methyl-hexahydro-nicotinsäure-methyl-esters (Dihydro-arecolin) hat einmal Willstätter<sup>1)</sup> beschrieben. Wir haben uns in der Darstellungsweise an die dortige Vorschrift gehalten und erhielten auch das Jodmethylat aus Alkohol in wohl ausgeprägten, prismatischen, oftmals gestreiften Platten. Im Gegensatz zu Willstätters Angaben (Schmp. 155—156°) schmilzt unser Präparat scharf bei 192°.

0.1123 g Sbst.: 0.1495 g CO<sub>2</sub>, 0.0602 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>J (299.07). Ber. C 36.11, H 6.07.

Gef. » 36.31, » 6.00.

Das aus dem Jodmethylat hergestellte Goldsalz des Chlor-methylates schmilzt bei 123° (Willstätter 111—112°). Diese höheren Schmelzpunkte sind uns von der Firma Merck bestätigt worden, die unabhängig von uns sich auf einem anderen Wege Dihydro-arecolin verschafft hatten. Wahrscheinlich war das Dihydro-arecolin Willstätters noch nicht ganz rein.

#### *N*-Methyl-hexahydro-nicotinsäure-äthylester.

25 g von dem letzthin von uns beschriebenen Chlorhydrat der Hexahydro-nicotinsäure wurden in der damals wiedergegebenen Weise mit Formaldehyd methyliert und die Reaktionslösung durch Eindunsten im Vakuum auf dem Wasserbade und Einstellen des erhaltenen Sirups in einem Exsiccator über Phosphorpentoxyd möglichst von Wasser befreit. Hierauf wurden mit 150 ccm absolutem Äthylalkohol unter Einleiten von trockenem Salzsäuregas in der Hitze 24 Stdn. gekocht. Nach dem Eindunsten der Reaktionslösung im Vakuum bei 50° wurde mit eiskalter Sodalösung alkalisiert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Pottasche und Abdunsten des Äthers zeigte der Äthylester den Sdp. 101—102°, Ölbad 120—125°, bei 24—25 mm. Ausbeute 10—12 g des analysenreinen Präparates.

0.2187 g Sbst.: 0.5050 g CO<sub>2</sub>, 0.1929 g H<sub>2</sub>O. — 0.1502 g Sbst.: 10.9 ccm N (20°, 747 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen).

<sup>1)</sup> B. 30, 730 [1897].

$C_9H_{17}NO_2$  (171.15). Ber. C 63.10, H 10.01, N 8.19.  
Gef. » 62.98, » 9.87, » 8.31.

Der Ester ist ebenso wie der Methylester ein wasserhelles, stark lichtbrechendes, basisches Öl von Husten erregendem Geruch. In Wasser ist er leicht löslich. Der Ester ließ sich durch 4-stündiges Kochen von 2 g mit 50 g *n*-HCl am Rückfluß verseifen. Auch läßt sich die Verseifung durch Barytwasser erreichen. Nach dem Eindunsten der salzsauren Lösung bis zum Sirup wurde mit Wasser aufgenommen und mit der berechneten Menge Kupferhydroxyd bis zur Lösung gekocht. Nach dem Eindunsten der grünlich gefärbten Lösung wurde der Rückstand mit absolutem Alkohol aufgenommen und die filtrierte Lösung im Vakuum eingedunstet. Dabei schied sich ein grünlich gefärbtes normales Kupfersalz ab.

0.1874 g Sbst.: 0.0344 g Cu, elektrolytisch bestimmt.

$C_{14}H_{24}N_2O_4Cu$  (347.79). Ber. Cu 18.28. Gef. Cu 18.36.

*N*-Methyl- $\Delta^3$ -tetrahydro-nicotinsäure-methylester (Arecolin) und *N*-Methyl- $\Delta^3$ -tetrahydro-nicotinsäure (Arecaidin).

6.5 g *N*-Methyl-hexahydro-nicotinsäure-methylester, der neulich beschrieben wurde, wurden in 30 ccm absolutem Methylalkohol mit einer Auflösung von 6.5 g Brom in 20 ccm Methylalkohol versetzt, wobei Erwärmung bis nahe zum Sieden eintrat. Nach zweistündigem Kochen war die Lösung nur noch weingelb gefärbt. Diese wurde dann mit der Auflösung von 1.8 g Natrium in 25 ccm Methylalkohol versetzt und  $\frac{1}{2}$  Stde. am Rückfluß gekocht. Hierbei fällt ein Teil des gebildeten Natriumbromids aus. Nach dem Abdunsten im Vakuum bei 50° wurde mit 100 ccm absolutem Methylalkohol aufgenommen, wobei die annähernd berechnete Menge Bromnatrium unlöslich zurückblieb. Die filtrierte Lösung wurde dann in der üblichen Weise mit Salzsäuregas in der Siedehitze verestert. Es wurde genau wie oben beschrieben aufgearbeitet. Sdp. 94°, Ölbad 115°, bei 17 mm. Ausbeute 3–3.5 g.

0.1712 g Sbst.: 0.3880 g CO<sub>2</sub>, 0.1304 g H<sub>2</sub>O. — 0.1360 g Sbst.: 11.2 ccm N (23°, 745 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen).

$C_8H_{13}NO_2$  (155.11). Ber. C 61.89, H 8.45, N 9.03.  
Gef. » 61.81, » 8.52, » 9.05.

Unsere Substanz bildet ein wasserklares, basisches, stark lichtbrechendes Öl. In Wasser und den organischen Lösungsmitteln ist es leicht löslich. Es zeigt die von Jahns beschriebenen Eigenschaften des Arecolins. Zu seiner Charakterisierung wurde der Ester in die Säure, das Arecaidin, umgewandelt. Es wurden 2 g Ester mit 50 ccm *n*-Salzsäure 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Eindunsten im

Vakuum wurde ein Teil der konzentrierten Lösung mit der berechneten Menge Goldchlorid gefällt. Nach dem Umkrystallisieren des rubinroten Goldsalzes aus verdünnter Salzsäure zeigte es den Schmp. 196°. Jahns findet 197—198°. Die Verseifung gelingt besser, wenn mit Barytwasser gekocht wird. Sie ist dann in kurzer Zeit vollendet; vergl. die Angaben über den *N*-Methyl- $\Delta^2$ -tetrahydropyridin- $\alpha$ -carbonsäureester.

Bei der oben beschriebenen Bromierung spaltet sich teilweise schon ohne Zugabe von Natriumalkoholat Bromwasserstoff unter Bildung von Arecolin- bzw. Arecaidin-Bromhydrat ab, wobei letzteres in Folge einer nebenhergehenden Verseifung  $\frac{2}{3}$ gebildet worden ist. Man kann das Arecaidin-Bromhydrat von den Bromsubstitutionsprodukten trennen, wenn man die nach dem Bromieren erhaltene, im Vakuum bis zum Sirup eingedunstete Reaktionslösung im Vakuum-exsiccator über Phosphorpentoxyd sich selbst überläßt. Dabei krystallisiert der goldgelb gefärbte Sirup teilweise. Die Krystalle lassen sich bequem durch Verreiben mit Aceton und Abnutschen trennen. Der Sirup, der nicht zur Krystallisation zu bringen war, enthält das Bromsubstitutionsprodukt des Ausgangsmaterials, aus dem in der oben beschriebenen Weise der ungesättigte Ester bequem dargestellt werden kann. Durch Versetzen der konzentrierten alkoholischen Lösung der Krystalle mit Benzol ließ sich das Bromhydrat des Arecaidins in schönen Krystallnadeln erhalten. Schmp. 197° u. Z.

0.0827 g Sbst.: 0.0697 g AgBr.

$C_7H_{12}NO_2Br$  (222.03). Ber. Br 36.09. Gef. Br 35.87.

#### *N*-Methyl-hexahydro-picolinsäure-methylester.

Von der für die Darstellung der *N*-Methyl- $\Delta^2$ -tetrahydro-picolinsäure erforderlichen *N*-Methyl-hexahydro-picolinsäure haben wir noch den Methylester dargestellt.

4 g Pipecolinsäure-Acetat wurden in der oft angegebenen Weise methyliert, die ätherische Lösung des Reaktionsproduktes eingedunstet, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen und mit etwas mehr als der berechneten Menge Fünffachchlorphosphor unter stetem Umrühren und zweckmäßigem Kühlen am Brunnen versetzt. Es trat lebhaftere Reaktion unter Abscheidung einer schmierigen Masse ein. Hierauf wurde die von der abgeschiedenen Masse abgetrennte Lösung mit absolutem Methylalkohol versetzt, wobei lebhaftere Reaktion eintrat. Es wurde im Vakuum eingedunstet, der Rückstand bei Eiskühlung mit Sodalösung versetzt, ausgeäthert und destilliert. Sdp. 92—95° (Ölbad 120°) bei 21 mm. Ausbeute 1.0 g.

0.1137 g Sbst.: 0.2534 g CO<sub>2</sub>, 0.1003 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (157.13). Ber. C 61.10, H 9.62.

Gef. » 60.87, » 9.87.

Außerdem wurde noch das Chlorhydrat des von uns schon beschriebenen *N*-Methyl-hexahydro-picolinsäure-äthylesters dargestellt: Ähnlich wie oben angegeben, wurde das Salz durch Überleiten von Salzsäuregas über den Ester dargestellt. Durch Verreiben mit Aceton, Abnutschen und Trocknen im Vakuum bei 78° wurde das Chlorhydrat als farblose, tafelförmige Krystalle vom Schmp. 204° u. Z. erhalten.

0.0660 g Sbst.: 0.0450 g Ag Cl.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, HCl (207.61). Ber. Cl 17.08. Gef. Cl 16.87.

#### *N*-Methyl- $\Delta^2$ -tetrahydro-picolinsäure.

Zu der Auflösung von 18.0 g *N*-Methyl-hexahydro-picolinsäure-äthylester in 50 ccm absolutem Äthylalkohol wurden 16.8 g Brom in 50 ccm Äthylalkohol gegeben. Dabei trat Erwärmung ein. Nach zweistündigem Kochen am Rückfluß war die Lösung hellgelb gefärbt. Es wurde mit der Auflösung von 5.0 g Natrium in 100 ccm absolutem Äthylalkohol versetzt und 1/2 Stunde am Rückfluß gekocht. Hierbei fielen 10 g Bromnatrium (21.8 g = der Theorie) aus. Nach dem Abfiltrieren wurde mit trockenem Salzsäuregas bei Siedetemperatur verestert. Nach 24 Stunden wurde in der üblichen Weise eingedunstet, mit Soda in der Kälte alkalisiert, ausgeäthert, mit Pottasche getrocknet und im Vakuum destilliert, Sdp. 96°, Ölbad 115—120°, bei 17 mm. Ausbeute 12—13 g. Nach nochmaliger Destillation war der Ester vollständig wasserhell.

0.1898 g Sbst.: 0.4429 g CO<sub>2</sub>, 0.1564 g H<sub>2</sub>O. — 0.0936 g Sbst.: 7.0 ccm N (15, 730 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen).

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (169.13). Ber. C 63.80, H 8.94, N 8.28.

Gef. » 63.64, » 9.22, » 8.36.

Der Ester ist ein wasserhelles, stark lichtbrechendes Öl von etwas süßlichem, angenehmem Geruch. Er reagiert stark basisch. In Wasser und in organischen Lösungsmitteln ist er leicht löslich.

Der Methylester der *N*-Methyl- $\Delta^2$ -tetrahydro-picolinsäure wurde in genau derselben Weise dargestellt wie der Äthylester, nur wurde nach der Bromierung des Äthylesters in Äthylalkohol der Äthylalkohol bis zum Sirup abgedunstet und die nun folgenden Operationen in absolut-methylalkoholischer Lösung ausgeführt. Ausbeute an analysenreiner Substanz aus 3 g *N*-Methyl-hexahydro-picolinsäure-äthylester 1.7—2.0 g.

0.1116 g Sbst.: 0.2534 g CO<sub>2</sub>, 0.0872 g H<sub>2</sub>O. — 0.1335 g Sbst.: 10.7 ccm N (16°, 740 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen).

$C_3H_{13}NO_2$  (155.11). Ber. C 61.89, H 8.45, N 9.03.  
Gef. » 61.93, » 8.74, » 9.04.

Der Ester besitzt die ähnlichen Eigenschaften wie der Äthylester. Schwach sodaalkalische Permanganatlösung wird in der Kälte zu Braunstein verändert. Bromwasser wird ebenfalls in der Kälte sofort entfärbt. Dabei entsteht zuerst eine helle Trübung, die aber sofort verschwindet. Verdünnte Lösungen salpetriger Säure werden nicht verändert. Zur Darstellung der freien Säure haben wir den Äthylester verseift. 8 g Äthylester wurden mit 8 g Barythydrat in 80 ccm Wasser 48 Stunden auf der Schüttelmaschine bei 16° geschüttelt, dann war der im Wasser nur schwer lösliche Ester in Lösung gegangen. Die Lösung roch nur noch ein wenig basisch. Nach dem Entfernen des Baryts mit *n*-Schwefelsäure wurde das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der zurückbleibende Sirup erstarrte über konzentrierter Schwefelsäure bald zu festen Krystallkrusten. Die völlig trockene Krystallmasse wurde mit 10—15 ccm absolutem Äthylalkohol aufgenommen. Nach Zusatz von absolutem Äther bis zur beginnenden Trübung trat alsbald Krystallabscheidung ein, die sich bei Kühlung schnell vermehrte. Ausbeute 7—7½ g. Der Schmp. war 213—214°, wobei eine nur schwache Blasenbildung erfolgte. Er blieb nach nochmaligem Umlösen konstant. Die lufttrockene Substanz enthält genau ein halbes Molekül Krystallwasser. Dieses entweicht beim Erhitzen im Vakuum über Phosphorpentoxyd bei 100°. Bei 110° und stärker noch bei 140° sublimiert die Säure etwas. Der Schmelzpunkt der krystallwasserfreien Verbindung ist derselbe geblieben.

0.6194 g Sbst. verloren 0.0367 g an Gewicht. — 0.0963 g Sbst. verloren 0.0068 g an Gewicht. — 0.2970 g Sbst. verloren 0.0186 g an Gewicht. — 0.0728 g Sbst.: 6.55 ccm N (14°, 745 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen). — 0.1000 g Sbst.: 0.2182 CO<sub>2</sub>, 0.0760 g H<sub>2</sub>O. — 0.1074 g Sbst.: 0.2330 g CO<sub>2</sub>, 0.0828 g H<sub>2</sub>O. — 0.1091 g Sbst.: 9.8 ccm N (15°, 747 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen).

$C_7H_{11}NO_2 + \frac{1}{2} \text{aq.}$  (155.11). Ber. H<sub>2</sub>O 6.00. Gef. H<sub>2</sub>O 5.93, 6.23, 6.26.

$C_7H_{11}NO_2$  (141.10). Ber. C 59.54, H 7.86, N 9.93.  
Gef. » 59.51, 59.17, » 8.50, 8.62<sup>1)</sup>, » 10.33, 10.28.

In absolutem Alkohol ist die Säure leicht löslich. Erst bei größeren Konzentrationen ist zur Auflösung Erwärmung notwendig. So lösen sich 1 g Substanz erst beim Erwärmen in 2 ccm absolutem Alkohol auf. Beim Abkühlen erscheint dann die Säure in wunder-

<sup>1)</sup> Trotz großer Bemühungen haben wir bei oft wiederholten Analysen etwas zu hohe Werte für Wasserstoff gefunden. Sowohl die im Vakuum sublimierte Säure wie stundenlang bei 100° und 15 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknete Präparate ergaben Wasserstoffwerte, die 0.6—0.8 % zu hoch lagen. Es scheint, als ob die Säure sehr hartnäckig etwas Wasser zurückbehält.

schönen, gut ausgebildeten, vierkantigen, prismatischen Tafeln. Sehr gut scheidet sie sich aus alkoholischen Lösungen auf Zusatz von Äther ab, wobei man zweckmäßig mit Eiswasser kühlt. In Wasser löst sich die Säure spielend. Sie reagiert darinnen vollkommen neutral und hat auch einen indifferenten Geschmack. Die Säure ist in Benzol und in wasserfreiem Aceton nahezu unlöslich.

In allen diesen Löslichkeitseigenschaften unterscheidet sich unsere Säure von dem Arecain Jahns', das besonders in heißem und kaltem Äthylalkohol fast unlöslich ist. Mit Eisenchlorid tritt keine Farbveränderung ein.

Chlorhydrat: 0.5 g der Säure, in wenig Wasser gelöst, wurden mit wenigen Tropfen konzentrierter Salzsäure im Vakuum über Natronkalk zur Trockne verdunstet. Der krystalline Rückstand wurde mit 2 ccm absolutem Alkohol aufgenommen und bis zur Trübung mit Äther versetzt. Beim Einstellen in Eiswasser schied sich das Chlorhydrat in schönen Krystallen ab. Es ist krystallwasserfrei. Schmp. 210°. In Alkohol löst es sich leicht, von Wasser wird es spielend aufgenommen. Das Arecain-Chlorhydrat ist dagegen in Alkohol in der Kälte schwer löslich, leicht in der Wärme, woraus es beim Abkühlen in zu Warzen vereinigten, undeutlichen Krystallen erscheint. Diese schmelzen bei 250° u. Z.

0.1009 g Sbst.: 0.1758 g CO<sub>2</sub>, 0.0709 g H<sub>2</sub>O. — 0.0976 g Sbst.: 0.1706 g CO<sub>2</sub>, 0.0666 g H<sub>2</sub>O. — 0.0780 g Sbst.: 5.7 ccm N (15°, 735 mm, über Wasser abgelesen).

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, HCl (177.57). Ber. C 47.31, H 6.82, N 7.89.  
Gef. » 47.52, 47.67, » 7.64, 7.87<sup>1)</sup>, » 8.23.

Platinat: 0.2 g des Chlorhydrats wurden mit 2.5 ccm einer 10-prozentigen Platinchloridlösung versetzt. Beim Einstellen in den Exsiccator über Natronkalk schied sich aus der konzentrierten Lösung das Platinat krystallin ab. Es läßt sich aus wenig heißem Wasser umlösen und erscheint dabei in prismaischen Krystallen. Schmp. 220° u. Z. Es besitzt also denselben Zersetzungspunkt wie das Arecainplatinat, unterscheidet sich aber von diesem durch eine größere Löslichkeit im Wasser, sowie durch das verschiedene Aussehen der Krystalle. Die Arecainplatinat-Krystalle sind zwar auch gelborange gefärbt, zeigen aber oktaederartigen Charakter.

Das Platinsalz ist krystallwasserfrei.

0.0867 g Sbst.: 0.0245 g Pt.

(C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub> (692.17). Ber. Pt 28.20. Gef. Pt 28.26.

Aurat: 0.2 g des Chlorhydrats wurden mit 2 ccm einer 10-prozentigen Goldchloridlösung versetzt und die Lösung im Exsiccator über Natronkalk eingedunstet. Dabei schied sich das Goldsalz in schönen, kurzen Prismen ab. Nach dem Trocknen über Phosphorpenoxyd schmolz es bei 200°, kurz vorher

1) Auch hier fanden wir stets zu hohe Werte für Wasserstoff.

Sinterung. Der Schmelzpunkt ist derselbe wie der des Arecaïn-Goldsalzes, doch ist unser Präparat leichter im Wasser löslich.

Das Goldsalz ist krystallwasserfrei.

0.1450 g Sbst.: 0.0591 g Au.

$C_7H_{11}NO_2, HAuCl_4$  (481.15). Ber. Au 40.97. Gef. Au 40.72.

Methylierung des Guvacins mit Formaldehyd und Ameisensäure. Arecaïn.

Das uns von der Firma Merck zur Verfügung gestellte Guvacin-Präparat benahm sich nur wenig anders als es Jahns von seinem Präparat beschreibt. Das Mercksche Präparat hatte sich bis  $270^\circ$  nur schwach gelb verfärbt und machte darüber hinaus auch noch keine Anstalten zu schmelzen. Jahns gibt an, daß sich Guvacin gegen  $265^\circ$  dunkel färbt, um bei  $271^\circ$  unter Zersetzung zu schmelzen. Das Mercksche Präparat scheint also etwas reiner zu sein, wodurch sich auch die im Folgenden angegebenen Verschiedenheiten im Schmelzpunkt bezügl. des daraus hergestellten Arecaïns erklären.

3 g Guvacin wurden in 10 ccm Wasser mit 1.8 g Formalinlösung (40-prozentig) und 2.4 g Ameisensäure 8 Stunden im Bombenrohr im Paraffinbade auf  $155-160^\circ$  erhitzt. Nach der Reaktion war der Rohrinhalt kaum verfärbt. Er stand unter starkem Kohlensäuredruck. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedunstet und mit absolutem Alkohol aufgenommen. Dabei trat reichliche Krystallisation des entstandenen Arecaïns ein. Nach dem Abfiltrieren ergaben sich 2.5 g reines Präparat. Schmp.  $231^\circ$  u. Z. Nach dem Umlösen aus 50-prozentigem Alkohol, wobei zu Sternchen gruppierte Krystalle herauskamen, war dieser konstant geblieben. Jahns gibt für sein Präparat  $213-214^\circ$  an. Dieses muß also noch nicht ganz rein gewesen sein, was bei den geringen Mengen, die Jahns nur zur Verfügung gestanden haben, nicht wundernehmen darf.

Die lufttrockne Substanz enthält 1 Molekül Krystallwasser.

0.1961 g Sbst. verlieren im Vakuum bei  $100^\circ$  über  $P_2O_5$  0.0226 g  $H_2O$ . —  
0.6644 g Sbst. verlieren im Vakuum bei  $100^\circ$  über  $P_2O_5$  0.0760 g  $H_2O$ .

$C_7H_{11}NO_2 + 1 H_2O$  (159.11). Ber.  $H_2O$  11.31. Gef.  $H_2O$  11.32, 11.44.

0.1102 g Sbst.: 0.2410 g  $CO_2$ , 0.0756 g  $H_2O$  (krystallwasserfreie Substanz).

$C_7H_{11}NO_2$  (141.10). Ber. C 59.54, H 7.86.

Gef. > 59.64, > 7.68.

Chlorhydrat: Dieses ließ sich bequem durch Eindunsten des Arecaïns mit verdünnter Salzsäure erhalten. Der trockne Krystallrückstand läßt sich gut aus absolutem Äthylalkohol umlösen. In der Kälte erscheint das Chlorhydrat in kleinen, gut ausgebildeten, flächenreichen Formen. Schmp.  $250^\circ$  u. Z.

Es unterscheidet sich also charakteristisch von dem Chlorhydrat der *N*-Methyl- $\Delta^2$ -tetrahydro-picolinsäure. Das Arecain-Chlorhydrat läßt sich übrigens bequem durch Behandeln mit Silbersulfat und nach Entfernen der Schwefelsäure mit Baryt in die freie Verbindung zurückverwandeln.

0.0960 g Sbst.: 0.1672 g  $\text{CO}_2$ , 0.0600 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$ ,  $\text{HCl}$  (177.57). Ber. C 47.31, H 6.82.

Gef. » 47.50, » 6.99.

Platinat: 0.2 g Chlorhydrat wurden in wenigen Tropfen Wasser gelöst und mit 2.6 ccm einer 10-prozentigen Platinlösung zusammengegeben. In kurzer Zeit krystallisierte das Platinat des Arecains in schönen, oktaederartigen Krystallen aus. Schmp.  $220^\circ$  unter Zersetzung. Das Platinsalz ist krystallwasserfrei.

0.0630 g Sbst.: 0.0177 g Pt.

$(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2$ ,  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$  (692.17). Ber. Pt 28.20. Gef. Pt 28.27.

Aurat: 0.2 g Chlorhydrat wurden in wenigen Tropfen Wasser mit 2 ccm einer 10-prozentigen Goldlösung zusammengebracht. Sofort schied sich das Goldsalz in schönen, kurzen Prismen ab, die an den Enden schräg begrenzt waren. Schmp.  $200^\circ$  unter Aufschäumen. Auch hier ist der Schmelzpunkt derselbe wie der des Goldsalzes der *N*-Methyl- $\Delta^2$ -tetrahydro-picolinsäure. Auch hier haben wir es mit einer Zufälligkeit zu tun. Das Goldsalz ist krystallwasserfrei.

0.1257 g Sbst.: 0.0512 g Au.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$ ,  $\text{HAuCl}_4$  (481.15). Ber. Au 40.97. Gef. Au 40.89.

#### Einwirkung von alkoholischer Salzsäure auf Arecain. Guvacin-äthylester.

2.6 g salzsaures Arecain, durch Methylierung von Guvacin mit Formaldehyd und Ameisensäure erhalten, wurden in 40 ccm Äthylalkohol nach dem Sättigen mit Salzsäuregas 12 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdunsten des Alkohols im Vakuum wird mit kalter Sodalösung aufgenommen und in der üblichen Weise isoliert. Das nach der ersten Destillation gelbgefärbte Destillat (Ausbeute 2.3 g) war nach der noch viermal wiederholten Destillation farblos und analysenrein. Sdp.  $116^\circ$ , Ölbad  $140\text{--}145^\circ$ , bei 19 mm.

0.0928 g Sbst.: 0.2108 g  $\text{CO}_2$ , 0.0694 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.0870 g Sbst.: 6.5 ccm N ( $14^\circ$ , 748 mm, über Wasser abgelesen).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (155.11). Ber. C 61.89, H 8.44, N 9.03.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (169.13). » » 63.86, » 8.94, » 8.28.

Gef. » 61.95, » 8.36, » 9.01.

Das stark alkalisch reagierende Öl hat einen schwach basischen, nicht unangenehmen Geruch. Es löst sich spielend in Wasser. Sodaalkalische Permanganatlösung wird in der Kälte sofort entfärbt. Ebenso Bromwasser. Es entsteht hier bei weiterer Zugabe von Brom

eine weiße Emulsion eines in Wasser schwer löslichen, öligen Körpers, wahrscheinlich das Dibromid. An der Luft färbt sich der Ester bald gelb.

Hydrierung des Guvacins<sup>1)</sup> mit Wasserstoff und kolloidalem Platin: Dihydro-guvacin.

1 g Guvacin wurde in der Lösung von 6 ccm 50-prozentiger Essigsäure mit der Auflösung von 1 ccm einer 20-prozentigen Gummiarabicum-Lösung, 4 ccm einer 10-prozentigen Platinlösung, 2 ccm einer Impflösung und 3 ccm Eisessig, die vorher mit Wasserstoff gesättigt war, zusammengebracht, und die kolloidale Lösung bei Atmosphärendruck hydriert. Die Operationen wurden in dem früher<sup>2)</sup> von uns beschriebenen Gefäß ausgeführt, das besonders gut erlaubt, die für die Hydrierung der ungesättigten Verbindung tatsächlich verbrauchte Wasserstoffmenge exakt zu kontrollieren. In drei Stunden waren 210 ccm Wasserstoff (748 mm, 16°) aufgenommen, während die Theorie für 2 Wasserstoffatome 155.2 ccm (760 mm, 0°) verlangt. Die Reaktionslösung wurde erschöpfend gegen destilliertes Wasser dialysiert. Nach dem Eindunsten des Dialysates, das vorher noch mit 1 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt worden war, wurde ein Sirup erhalten, der bald zu schönen, derben Krystallen erstarrte. Die trocknen Krystalle ließen sich gut aus absolutem Alkohol umlösen. Sie erschienen daraus in prismatischen Nadeln. Schmp. 232°, bei beginnendem Zusammensintern bei 228°. Ladenburg gibt für das Chlorhydrat der Isonipecotinsäure den Schmelzpunkt 228° an.

0.0901 g Sbst.: 0.1437 g CO<sub>2</sub>, 0.0610 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, HCl (165.57). Ber. C 43.49, H 7.31.

Gef. » 43.50, » 7.57.

Für den weiteren Vergleich mit der Isonipecotinsäure haben wir noch das Platinsalz und das Goldsalz dargestellt.

Platinsalz: 0.15 g Sbst. wurden in wenigen Tropfen Wasser gelöst, mit etwas konzentrierter Salzsäure versetzt und zu 0.4 ccm einer 10-prozentigen Platinlösung gegeben. Die Lösung wurde allmählich im Exsiccator mit konzentrierter Schwefelsäure eingedunstet. Hierbei schied sich das Platinsalz in wunderschönen Krystallblättchen ab. Diese erschienen unter dem Mikroskop als langgestreckte Prismen, die am Ende abgeschrägt waren. Schmp. 238° unter Zersetzung und Schwarzfärbung. Ladenburg gibt für das Platinsalz der Isonipecotinsäure 235° unter Zersetzung an.

<sup>1)</sup> Die Beschreibung der Hydrierung des Arecaïns folgt in der nächsten Abhandlung über diesen Gegenstand.

<sup>2)</sup> B. 46, 8120 [1913].

0.1800 g Sbst.: 0.0378 g Pt.

(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub> (668.17). Ber. Pt 29.21. Gef. Pt 29.08.

**Goldsalz:** 0.15 g Chlorhydrat des Dihydro-guvacins wurden genau wie beim Platinsalz mit 0.4 ccm einer 10-prozentigen Goldlösung und ein paar Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt. Beim allmählichen Eindunsten der Lösung über konzentrierter Schwefelsäure im Vakuumexsiccator schieden sich lange, nadelförmige Prismen des Goldsalzes ab. Schmp. 196–197° unter Aufschäumen bei kurz vorhergehendem Sintern. Ladenburg gibt für das Goldsalz der Isonipecotinsäure denselben Schmelzpunkt an.

0.1644 g Sbst.: 0.0690 g Au.

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, HAuCl<sub>4</sub> (469.14). Ber. Au 42.04. Gef. Au 41.99.

Somit besteht kein Zweifel, daß das Dihydro-guvacin mit Isonipecotinsäure identisch ist. Für die Konstitution des Dihydro-guvacins kamen außer der Isonipecotinsäure noch die beiden anderen isomeren Säuren: die Nipecotinsäure und die Pipecolinsäure in Betracht. Die Eigenschaften der beiden letzten Säuren sind aber so verschieden von denen des Dihydro-guvacins, daß die folgende vergleichende Zusammenstellung eindeutig ist:

	freie Säure	Chlorhydrat	Platinsalz	Goldsalz
Pipecolinsäure	264 <sup>01)</sup>	264 <sup>02)</sup>	184 <sup>01)</sup> (bei 110 <sup>0</sup> getrocknet, vorher krystallwasserhaltig)	—
Nipecotinsäure	249–250 <sup>03)</sup> über 320 <sup>05)</sup> ,	275–280 <sup>4)</sup>	212–213 <sup>03)</sup>	197 <sup>0</sup>
Isonipecotinsäure	vorher Dunkelfärbung	228 <sup>05)</sup>	239 <sup>05)</sup> Dunkelfärbung bei 230 <sup>0</sup>	195–197 <sup>05)</sup>
Dihydro-guvacin	über 320 <sup>0</sup>	228–232 <sup>0</sup>	238 <sup>0</sup> (krystallwasserfrei)	196–197 <sup>0</sup>

<sup>1)</sup> R. Willstätter, B. 29, 390 [1896].

<sup>2)</sup> A. Ladenburg, B. 24, 640 [1891].

<sup>3)</sup> A. Ladenburg, B. 25, 2769 [1892] vergl.; auch E. Besthorn, B. 28, 3154 [1895]; hier wird für das Platinsalz 219–220<sup>0</sup> angegeben.

<sup>4)</sup> K. Heß und F. Leibbrandt, B. 50, 385 [1917].

<sup>5)</sup> A. Ladenburg, B. 25, 2773 [1892].