

226. K. Hess und F. Wissing: Synthese der *N*-Methyl-hexahydro- α,α' -lutidin-dicarbonsäure.

[Aus dem Chemischen Institut der Naturwissenschaftlich-mathematischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 29. September 1915.)

Gelegentlich einer analytischen Arbeit über den Abbau des Scopolins sind wir auf eine tertiäre zweibasische Piperidinsäure gestoßen. Ohne jetzt mehr über diese analytischen Arbeiten anzugeben, was einer anderen Mitteilung vorbehalten ist, möchten wir im Nachfolgenden die Synthese der *N*-Methyl-hexahydro- α,α' -lutidin-dicarbonsäure wiedergeben und bemerken vorwegnehmend, daß diese Aminosäure mit unserem analytischen Material absolut identisch ist. Die entsprechende sekundäre Hexahydro-lutidinsäure wurde von Emil Fischer¹⁾ durch Einwirkung von Ammoniak auf Dibrom-pimelinsäureester dargestellt. Wegen der Kostbarkeit dieses Ausgangsmaterials haben wir uns die sekundäre Aminosäure durch Oxydation synthetisch bereiteten Lutidins²⁾ zur Lutidinsäure und Reduktion mit Hilfe kolloidalen Platins und Wasserstoff verschafft. Wir konnten durch Erwärmen ihrer wäßrigen salzsauren Lösung mit Formaldehyd nahezu quantitativ die gewünschte tertiäre Lupetidinsäure gewinnen. Auch an einer Reihe anderer sekundärer Aminosäuren dieses Charakters konnten wir die neue Methylierungsmethode mit Erfolg versuchen, worüber noch weiter berichtet werden soll. Diese glatte Methylierung ist um so auffälliger, als die Einwirkung von Formaldehyd auf Piperidin zu etwa 50% neben der Bildung von Methylpiperidin Methylenbispiperidin ergibt (Siehe Experimentelles.)

Während bei Reduktionsversuchen an Lutidinsäure mit Natrium und Alkohol nach dem Verfahren, wie es von Königs³⁾ und Besthorn⁴⁾ an anderen Beispielen ausgearbeitet worden ist, ein Gemisch der beiden möglichen isomeren Hexahydro-lutidinsäuren erhalten wurde, ergab die katalytische Reduktion nur das eine von beiden. Bei der Methylierung dieses Reduktionsproduktes war scheinbar keine Umlagerung eingetreten, so daß wir auch hier nur das eine der beiden möglichen Isomeren erhalten haben. Glücklicherweise entsprach dieses

¹⁾ B. 34, 2543 [1901].

²⁾ Von der Firma E. Merck in Darmstadt haben wir einen Posten synthetischen α,α' -Lutidins geschenkt erhalten, wofür wir ihr und besonders ihrem Leiter, Hrn. Medizinalrat Dr. E. A. Merck, unsern herzlichsten Dank aussprechen.

³⁾ B. 28, 3148 [1895].

⁴⁾ B. 28, 3151 [1895].

dem in unserem analytischen Material vorliegenden, so daß wir auf eine Umlagerung verzichten konnten.

Experimentelles.

Unser synthetisches Lutidin siedete von 142—144° bei 733 mm Druck. Sein Quecksilberchloriddoppelsalz (C_7H_5N , HCl , $HgCl_2$) schmolz bei 191.5°.

Darstellung der Lutidinsäure.

Die von Ladenburg¹⁾ gegebene Vorschrift wurde wesentlich abgeändert und vereinfacht. 10 g Lutidin wurden in eine heiße 4-prozentige wäßrige Kaliumpermanganatlösung, bestehend aus 1500 ccm Wasser und 60 g Permanganat (Theorie erfordert 50 g) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Entfärbung am Rückfluß in gelindem Sieden erhalten. Nach dem Abfiltrieren und erschöpfenden Auskochen des Manganschlammes wurde die wäßrige Lösung auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Abscheidung von Salz konzentriert und durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure die freie Lutidinsäure in reinem Zustand in schönen Krystallen ausgefällt, wobei ein größerer Überschuß an Säure möglichst zu vermeiden ist. Nach dem Abnutschen und Waschen des Niederschlages mit wenig eiskaltem Wasser betrug die Ausbeute an schon recht reinem Material 7.8—8 g. Nach nochmaligem Umlösen aus heißem Wasser zeigte die Säure den Schmp. 226° (Ausbeute 7.6 g) und stimmte in allen Eigenschaften mit der von Ladenburg beschriebenen überein. Da uns für die katalytischen Reduktionsversuche ihre Löslichkeit in wäßriger Salzsäure interessierte, haben wir diese bestimmt: 0.100 g Substanz lösten sich in 8 ccm 60-prozentiger Essigsäure bei 40° auf. In Eisessig ist die Substanz nur schwer löslich.

Hexahydro- α, α' -lutidinsäure.

Die Lutidinsäure wird von Natriumamalgam in kalter wäßriger Lösung angegriffen, doch entsteht hierbei nicht die gewünschte Piperidinsäure, sondern die Substanz wird unter Elimination von Stickstoff weitgehend verändert²⁾. Wir haben die Säure dann mit Natrium und Alkohol zu reduzieren versucht, ähnlich wie dies von W. Königs^{3), 4)} und seinen Schülern für andere wichtige Pyridincarbonsäuren gearbeitet wurde. Eine Lösung von 8 g Lutidinsäure in 500 ccm absolutem Alkohol wurde heiß in bekannter Weise auf 80 g metallische

¹⁾ A. 247, 32 [1888].

²⁾ Vergl. Weidel, B. 12, 2001 [1879].

³⁾ B. 28, 3148 [1895].

⁴⁾ B. 28, 3151 [1895].

Natriumstücke tropfen gelassen. Durch Erhitzen und zweckmäßige Zugabe weiterer Mengen Alkohol wurden die letzten Anteile Natrium in Lösung gebracht. In der Kälte wurde die Reaktionsmasse mit 370 g konzentrierter Salzsäure angesäuert und die konzentrierte salzsäurehaltige Lösung nach dem Entfernen des Alkohols mit 60 ccm einer 20-prozentigen Nitritlösung warm bei 60–70° nitrosiert. Durch energisches Ausäthern im Kempfschen Extraktionsapparat wurde die Nitrososäure dem Salzgemisch entzogen. Dem Rückstand der ätherischen Lösung konnten durch wiederholtes Auskrystallisierenlassen aus eiskaltem Äther nach und nach 2.9 g schön krystalliner körniger Substanz entzogen werden. Diese gab eine starke Liebermannsche Reaktion; sie war in kaltem Äther schwer, in warmem leichter, in Alkohol spielend löslich. Durch Einleiten eines Salzsäuregasstromes in ihre konzentrierte wäßrige Auflösung wurde die freie Carbonsäure als salzsaures Salz in reinem Zustand ausgefällt. Die Substanz wurde mit kaltem Alkohol, in dem sie äußerst schwer löslich ist, bis zum Verschwinden der Chlorreaktion ausgewaschen und vor der Analyse im Vakuumexsiccator über Natronkalk und konzentrierter Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 1.9 g. Unter Verfärbung und Sinterung zersetzt sich die Säure bei ca. 290–295°.

0.1166 g Subst.: 0.1718 g CO₂, 0.0594 g H₂O.

C₇H₁₂NO₄Cl (209.57). Ber. C 40.08, H 5.75.

Gef. » 40.18, » 5.71.

Die Substanz löst sich spielend in Wasser. Sie wird darin um so schwerer löslich, je stärker salzsäurehaltig die Lösung ist. Unter dem Mikroskop erscheint sie als ein ziemlich aus gleichen Teilen verschiedener Krystalle zusammengesetztes Gemisch. Neben wohl ausgebildeten, regulären, sechseckigen Tafeln erscheinen gut markierte prismatische Nadelchen. Da sich uns ein noch bequemerer Weg zur Darstellung dieser Säure bot, haben wir vorläufig auf die Trennung der beiden Isomeren (wahrscheinlich geometrisch-isomere *cis-trans*-Formen) verzichtet. Während die Reduktion mit Natrium und Alkohol uns nie über 20–25 % Ausbeute an hexahydrierter Aminosäure lieferte, geht die Reduktion nach der von A. Skita modifizierten Paal-schen Methode mit Platinsol quantitativ, wenn man, wie Willstätter hierauf zuerst aufmerksam machte, in essigsaurer Lösung arbeitete.

Die Lösung von 120 ccm einer 10-prozentigen wäßrigen Gummiarabicumlösung, 100 ccm einer 10-prozentigen wäßrigen Platinchloridchlorwasserstofflösung, 75 ccm einer 1-prozentigen kolloiden Platinslösung (Impflösung) und 305 ccm Wasser wurde zunächst mit Wasserstoff gesättigt und dann mit der Aufschlammung von 15 g Substanz in 900 ccm Eisessig versetzt. Die erhaltene klare kolloidale Lösung wurde unter Umschütteln bei 3 Atm. und ca. 40° hydriert, wozu bei der Aufnahme von 6.7 l (bei 20° und 740 mm)

15 Minuten erforderlich waren, während die Theorie 6.0 l bei 0° und 760 mm Druck erfordert. Die Hydrierung ist also nahezu quantitativ erfolgt.

Zur Isolierung der hydrierten Aminosäure haben wir die Reaktionslösung im Vakuum bei 50° auf 200—300 ccm Flüssigkeit konzentriert und allmählich durch Dialyse durch Pergamentpapier gegen Wasser, wobei das Dialysat alle 24 Stunden durch frisches Wasser ersetzt und ersteres im Vakuum eingedunstet wurde, die gewünschte Substanz zunächst als essigsaures Salz und durch Zusatz verdünnter Salzsäure als Chlorhydrat gewonnen. Aus 18.5 g Lutidinsäure erhielten wir hiervon 17.5—18 g. Im merkwürdigen Gegensatz hierzu vermag Platinmohr in Eisessig-Suspension die Säure überhaupt nicht zu verändern.

Einwirkung von Formaldehyd auf α, α' -Hexahydro-lutidinsäure.

2.1 g salzsaure Hydro-lutidinsäure wurden mit 4.5 g 40-prozentiger Formalinlösung und 8 ccm Wasser im Bombenrohr 4 Stunden auf 135—140° erhitzt. Nach der Reaktion war die Lösung schwach gelb gefärbt, das Rohr enthielt Druck. Die Lösung aus 3 solcher Portionen wurde bis zur beginnenden Krystallisation eingengt und zur Abscheidung der salzsauren tertiären Aminosäure mit konzentrierter Salzsäure stark übersättigt. Beim Abkühlen scheidet sich nach längerem Stehen das salzsaure Salz der tertiären Aminosäure ab. Rohausbeute 5.5 g. Die Säure wurde vor der Analyse aus 90-prozentigem Alkohol umgelöst, wovon für 5.5 g 150 ccm erforderlich waren. Nach nochmaligem Umlösen, wobei die Substanz in polygonalen Tafeln herauskam, schmolz sie, vorher im Trockenschrank bei 130° getrocknet, bei 225—226 und zersetzte sich dabei gleichzeitig. Ausbeute 3.5—4 g an reiner Substanz. Der Schmelzpunkt änderte sich nach weiterem Umkrystallisieren nicht mehr. Vor der Analyse war die Substanz bei 130° im Trockenschrank gewichtskonstant getrocknet worden.

0.1418 g Sbst.: 0.2242 g CO₂, 0.0769 g H₂O. — 0.1324 g Sbst.: 8.0 ccm N (26°, 744 mm, über Wasser abgelesen).

C₈H₁₄NO₄Cl (223.58). Ber. C 42.94, H 6.31, N 6.27.

Gef. » 43.12, » 6.07, » 6.52.

Die Substanz ist an der Luft hygroskopisch. In kaltem und heißem Eisessig und Aceton ist die Substanz sehr schwer löslich.

Zu einer Auflösung von 2.78 g Substanz in 50 ccm kaltem Wasser wurden 1.71 g frisch gefälltes Silbercarbonat gegeben. Nach der Umsetzung wurde das halogen- und silberfreie Filtrat im Vakuum eingedunstet und die als weißes krystallinisches Pulver zurückbleibende Säure aus heißem Wasser umgelöst. Dabei erschien sie in 4-

und 6-seitigen platten Tafeln. Schmp. 225° (bei gleichzeitig einsetzen-der Zersetzung) nach dem Trocknen bei 100°. Nach weiterem Umkrystallisieren blieb der Schmelzpunkt konstant. Vor der Analyse war das Präparat im Trockenofen bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Substanz ist in heißem absol. Alkohol sehr schwerlöslich.

0.1242 g Subst.: 0.2124 g CO₂, 0.0807 H₂O. — 0.1314 g Subst.: 8.4 ccm N (21°, 742 mm, über Wasser abgelesen).

C₈H₁₃NO₄ + H₂O. Ber. C 46.80, H 7.37, N 6.83.

Gef. » 46.64, » 7.27, » 7.06.

0.1257 g Subst. verloren nach dem Trocknen im Vakuumapparat bei 112° und 15 mm während dreier Stunden 0.0111 g an Gewicht.

Ber. H₂O 8.78. Gef. H₂O 8.83.

0.1146 g der getrockneten Substanz: 0.2151 g CO₂, 0.0713 g, H₂O.

C₈H₁₃NO₄ (187.114). Ber. C 51.31, H 7.00.

Gef. » 51.19, » 6.96.

Schmelzpunkt der krystallwasserfreien Verbindung 230°.

Kupfersalz. 0.3 g Substanz wurden in 1-prozentiger wäßriger Lösung mit überschüssigem, frisch gefälltem Kupferoxyd eine halbe Stunde gekocht und das vitriolfarbige Filtrat auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingeeengt. Beim Abkühlen erstarrte das Kupfersalz zu einem breiigen Magma langer, fadenartiger, glänzender Nadeln, die nach dem Abnutzen lasurblaue Farbe zeigten. Im Schmelzpunktröhrchen verfärbte sich die Substanz bei ca. 235°. Sie wurde vor der Analyse im Trockenofen bei 100° gewichtskonstant gemacht und enthielt dann noch ein Molekül Krystallwasser.

0.1329 g Subst.: 6.4 ccm N (20°, 744 mm, über Wasser abgelesen).

C₈H₁₁NO₄.Cu + H₂O (266.68). Ber. N 5.25. Gef. N 5.19.

Einwirkung von Formaldehyd auf Piperidin.

W. Eschweiler¹⁾ hat in seiner Mitteilung in diesen Berichten über die Methylierung von primären und sekundären Basen mit Formaldehyd erwähnt, daß sich Piperidin zu Methyl-piperidin alkylieren ließe. Näheres ist darüber nicht angegeben. Wir haben diese Alkylierung im Anschluß an obigen Alkylierungsversuch ausgeführt und gefunden, daß außer Methyl-piperidin etwa in gleicher Menge bei fast quantitativer Umsetzung des Ausgangsmaterials Methylen-bispiperidin entsteht. 8.5 g Piperidin und 10 g 40-prozentiger Formalinlösung wurden zusammen 4 Stunden auf 110—115° erhitzt. Nach der Reaktion verbrauchte die wäßrige Lösung keine salpetrige Säure mehr.

¹⁾ B. 38, 881 [1905].

Das Basengemisch wurde in der üblichen Weise durch Kali abgeschieden, mit Äther gesammelt, die ätherische Lösung mit Pulverkali getrocknet und durch Destillation im Vakuum fraktioniert. Das niedriger siedende Öl wurde als Methyl-piperidin erkannt (Sdp. 105—107° bei 743 mm Druck). Das höher siedende Öl war Methylen-bispiperidin (Sdp. 103—104° (Ölbad 125—130°) bei 14 mm).

0.1080 g Sbst.: 0.2859 g CO₂, 0.1140 g H₂O. — 0.1243 g Sbst.: 16.6 ccm N (15°, 750 mm, über 33-prozentiger Kalilauge abgelesen).

C₁₂H₂₂N₂ (182.19). Ber. C 72.45, H 12.17, N 15.38

Gef. » 72.20, » 11.81, » 15.45

Berichtigung.

Jahrgang 48, Heft 14, S. 1641, 85 mm v. o. lies: »Crucei« statt »prucei«.
