

71. Richard Willstätter: Ueber einige Derivate der Pipecolinsäure.

[Mittheilung aus dem chem. Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 13. Februar.)

Die Methode der erschöpfenden Methylierung, mit welcher A. W. Hofmann zuerst den Abbau des Piperidins¹⁾ und des Coniins²⁾ ausgeführt hat, fand bisher noch keine Anwendung bei den Monocarbonsäuren des Piperidins. Durch eine vor Kurzem veröffentlichte Untersuchung »Ueber die Abspaltung der Tropinsäure³⁾, einer Dicarbonsäure des *n*-Methylpiperidins, wurde ich veranlasst, das Verhalten des Jodmethylats eines am Stickstoff methylierten Piperidinmonocarbonsäureesters kennen zu lernen. Zu diesem Versuche bediente ich mich der von A. Ladenburg⁴⁾ durch Reduction der Picolinsäure mit Natrium in alkoholischer Lösung dargestellten Pipecolinsäure; durch Einwirkung von Jodmethyl auf deren Aethylester habe ich das Jodmethylat des *n*-Methylpipecolinsäureesters gewonnen. Dieses zeigt in seinem Verhalten einen bemerkenswerthen Unterschied sowohl vom Jodmethylat des Tropinsäureesters wie auch von den Jodmethylaten des Ecgonin- und Anhydroecgoninesters, welche ja ebenfalls den hydrirten Pyridinring enthalten. Während nämlich die Jodmethylate der Ecgoningruppe durch Erwärmen mit wässrigen Alkalien in Dimethylamin und stickstofffreie Carbonsäuren von der Zusammensetzung $C_8H_8O_2$ (Methylendiohydrobenzoesäuren) gespalten werden, das Jodmethylat des Tropinsäuredimethylesters aber bei der Einwirkung von Alkalien den ungesättigten, dem Dimethylpiperidin entsprechenden Methyltropinsäureester liefert, erfährt das *n*-Methylpipecolinsäureesterjodmethylat bei gleicher Behandlung keine Veränderung, abgesehen von der allmählichen Verseifung der Estergruppe. Erst bei höherer Temperatur, in der Kalischmelze, zerfällt es, indem der Stickstoff in Form von Dimethylamin entweicht, doch scheint die unter solchen Bedingungen stattfindende Spaltungsreaction nichts weniger als glatt zu verlaufen. Mit der vergleichenden Betrachtung der Stabilität dieses Jodmethylats habe ich mich begnügen müssen in Anbetracht der Schwierigkeiten, welche in diesem Falle der Ausführung der Hofmann'schen Reaction im Wege stehen.

¹⁾ Diese Berichte 14, 494 und 659.

²⁾ Diese Berichte 14, 705.

³⁾ R. Willstätter, diese Berichte 28, 3271.

⁴⁾ Diese Berichte 24, 640.

Pipecolinsäureäthylester, $C_5H_{10}N \cdot COOC_2H_5$ ¹⁾.

Die für meine Versuche benötigte Pipecolinsäure habe ich nach dem von Ladenburg angegebenen Verfahren dargestellt; dabei hat es sich als vorthellhaft erwiesen, das Reductionsproduct von unveränderter Picolinsäure mit Hülfe der Nitrosoverbindung zu befreien, ebenso, wie es nach Ladenburg und Karau ²⁾ bei der Darstellung der Isonipecolinsäure geschieht. Die Nitrosopipecolinsäure,

Analyse: Berechnet für $C_6H_{10}N_2O_3$.

Procente: N 17.72.

Gef. » » 17.97.

ein nicht krystallisirbares Oel, liess sich durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas in ihre siedende äthylalkoholische Lösung direct in den Aethylester überführen, welcher auch durch mehrstündiges Kochen des Pipecolinsäurechlorhydrats mit Aethylalkohol und Schwefelsäure in guter Ausbeute (bis zu 90 pCt. der Theorie) gewonnen wurde. Zur Isolirung des Esters wurde nach dem Abdestilliren des Alkohols die mit Kaliumcarbonat gesättigte wässrige Lösung mit Aether wiederholt extrahirt.

Der Pipecolinsäureäthylester ist ein farbloses, mit Wasser, Alkohol und Aether mischbares, stark lichtbrechendes, nicht krystallisirendes Oel von intensivem, basischem, an Acetamid erinnerndem Geruch und stark alkalischer Reaction. Trotz seines hohen Siedepunktes ist er auch bei gewöhnlicher Temperatur ziemlich flüchtig, er destillirt unzersetzt und constant zwischen $216-217^{\circ}$ (corr.) bei 760 mm, bei 107° unter 20 mm Druck.

Analyse: Ber. für $C_8H_{15}NO_2$.

Procente: C 61.15, H 9.55, N 8.92.

Gef. » » 61.36, » 9.25, » 9.19.

In völlig reinem Zustand entfärbt der Ester, in verdünnter Schwefelsäure gelöst, Kaliumpermanganat erst nach langem Stehen. Ungemein leicht ist der Pipecolinsäureester verseifbar; selbst beim Aufbewahren in verschlossenen Gefässen setzt derselbe allmählich farblose, prismatische Krystalle ab, welche aus Pipecolinsäure bestehen. Auf Thon abgepresst, mit Aether gewaschen und aus Wasser umkrystallisirt, zeigte die so erhaltene, seidenglänzende Blättchen bildende Pipecolinsäure den Schmp. 264° und, auch in concentrirter wässriger Lösung, völlig neutrale Reaction. (Nach Ladenburg

¹⁾ Ladenburg hat bereits (l. c.) Salze und Nitrosoverbindung des Methylsters beschrieben; über den Aethylester hat H. Meyer am Schlusse seiner Abhandlung »Ueber einige Derivate der Picolinsäure und die Ueberführung derselben in α -Amidopyridin« (Monatsh. 15, 164) kurze Angaben veröffentlicht, welche sich nicht bestätigen.

²⁾ Diese Berichte 25, 2772.

Schmp. 259°, Reaction sauer). Zur sicheren Identificirung wurde die Pipecolinsäure in das charakteristische, schon von Ost ¹⁾ beschriebene Platindoppelsalz übergeführt, welches aus concentrirter Lösung in krystallwasserhaltigen, orangerothern Prismen vom Schmp. 184° krystallisirte.

Analyse: Ber. für $C_{12}H_{24}O_4N_2Cl_6Pt \cdot 2H_2O$.

Procente: H_2O 5.11.

Gef. » » 5.12.

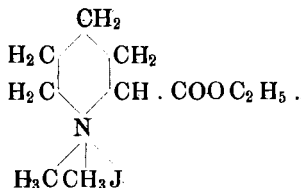
Analyse: Berechnet für $C_{12}H_{24}O_4N_2Cl_6Pt$.

Procente: Pt 29.19.

Gef. » » 29.20.

Die Salze des Pipecolinsäureesters gaben bei der Analyse infolge der leichten Verseifbarkeit keine scharfen Resultate.

Jodmethylat des *n*-Methylpipecolinsäureäthylesters,



Die Einwirkung von Jodmethyl auf Pipecolinsäureester verläuft, wenn man ohne Verdünnungsmittel arbeitet, mit explosiver Heftigkeit unter Bildung von Methylpipecolinsäureesterjodmethylat, sowie der jodwasserstoffsäuren Salze von Pipecolinsäureester und Methylpipecolinsäureester. Zur Gewinnung des Jodmethylats habe ich einen Ueberschuss von Jodmethyl auf die alkoholische Lösung des Esters unter Zufügung der berechneten Menge Kaliumcarbonat reagiren lassen und das Jodmethylat von der anorganischen Salzmasse durch Extrahiren mit Chloroform getrennt.

Das Jodmethylat des *n*-Methylpipecolinsäureesters ist in Wasser, Alkohol und Chloroform sehr leicht löslich, in Aether unlöslich; durch Umkrystallisiren aus Alkohol oder durch Ausfällen aus alkoholischer Lösung mit wasserfreiem Aether erhält man es in farblosen Prismen, welche bei 127—128° unter beginnender Zersetzung schmelzen.

Analyse: Ber. für $C_{10}H_{20}NO_2J$.

Procente: J 40.57.

Gef. » » 40.17, 40.13.

Bei der trockenen Destillation zerfällt das Jodmethylat in *n*-Methylpipecolinsäureester und Jodmethyl, welche sich schon im Kühlrohr

¹⁾ Journ. f. prakt. Chem. [2] 27, 287.

grossentheils wieder vereinigen. In Natronlauge ist das Jodmethylat ohne Veränderung löslich; auch beim Aufkochen der Lösung findet weder Aminentwicklung noch Bildung eines ungesättigten jodfreien Esters statt. Charakteristisch für das Methylpipecolinsäureesterjodmethylat sind die folgenden zwei goldchlorwasserstoffsäuren Salze:

Golddoppelsalz des *n*-Methylpipecolinsäureäthylesterchlormethylats, $C_5H_9N(CH_3)CO_2C_2H_5 \cdot CH_3Cl \cdot AuCl_3$.

Die durch Digeriren mit frisch gefälltem Chlorsilber entjodete Lösung des Jodmethylats giebt mit Goldchlorid einen öligen, langsam erstarrenden Niederschlag, welcher aus heissem verdünntem Alkohol in eigelben, dünnen, flachen, unscharf begrenzten Blättchen vom Schmp. 78° krystallisirt. In Wasser in der Kälte sehr schwer, auch in der Hitze schwer, leichter in Alkohol löslich.

Analyse: Ber. für $C_{10}H_{20}O_2NCl_4Au$.

Procente: Au 37.52.

Gef. » » 37.76, 37.66.

Durch Kochen in wässriger Lösung, besonders auf Zusatz von Salzsäure, wird dieses Salz infolge der Esterverseifung übergeführt in das, auch direct aus dem Esterjodmethylat zu erhaltende

Golddoppelsalz des Pipecolinsäurechlormethylats,

$C_5H_9N(CH_3)COOH \cdot CH_3Cl \cdot AuCl_3$.

Durch Behandeln des Methylpipecolinsäureesterjodmethylats mit feuchtem Silberoxyd entsteht eine neutral reagirende Lösung, welche offenbar das Methylbetaïn der Pipecolinsäure enthält. Mit Goldchlorwasserstoffsäure giebt dieselbe einen krystallinischen Niederschlag, der, aus Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Alkohol umkrystallisirt, goldgelbe, glänzende Krystalle vom Schmp. $227-228^{\circ}$ (unt. Zers.) bildet. Unter dem Mikroskop erscheinen die Krystalle als scharf ausgebildete vierseitige Prismen und Täfelchen.

Analyse: Ber. für $C_8H_{16}O_2NCl_4Au$.

Procente: Au 39.64.

Gef. » » 39.85, 39.79.