

Mitteilungen.

292. Paul Rabe: Zur Kenntnis der Chinaalkaloide.
XVII: Über den Abbau von Cincholoipon zu 4-Aminomethyl-3-äthyl-piperidin.

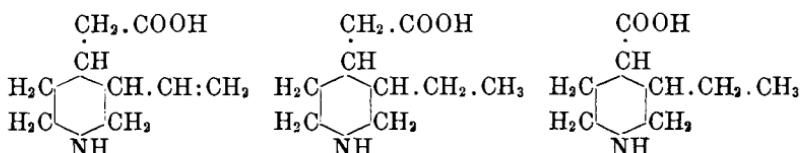
(In Gemeinschaft mit Dr. Richard Pasternack.)

[Aus dem Chemischen Staatslaboratorium in Hamburg.]

(Eingegangen am 25. Oktober 1916.)

Nachdem ich einen Weg zur Überführung der Chinatoxine in die Chinaketone und weiter in die Chinaalkaloide ausgearbeitet und so von den 4 vinylhaltigen Alkaloiden das Cinchonin und sämtliche 4 äthylhaltige, nämlich das Dihydro-chinin, Dihydro-chinidin, Dihydro-cinchonin und Dihydro-cinchonidin, partiell synthetisiert hatte, bezeichnete ich als das nächste Ziel den Aufbau der Chinatoxine oder allgemeiner das Zusammenschweißen von Spaltungsprodukten der Chinaalkaloide¹⁾.

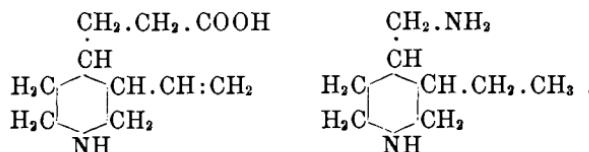
Für solche Versuche kommen das Merochinen (I.) und das Cincholoipon (II.) und ihnen nahestehende Verbindungen in Betracht. Auch die um 1 Kohlenstoffatom sowohl ärmeren wie reichereren Glieder beider Reihen, z. B. die Äthyl-piperidin-carbonsäure (III.) und die Vinyl-piperidyl-propionsäure, das sogenannte Homo-merochinen (IV.), wird man verwerten können.



I.

II.

III.



IV.

V.

¹⁾ B. 44, 2088 [1911] und Vortrag auf der 85. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte, Wien 1913; siehe die Eigenberichte in Verhandlungen dieser Gesellschaft 1913, II, 1, S. 293, in der Cöthenener Chemiker-Zeitung 1913, S. 1237 und in der Zeitschrift für angewandte Chemie 1913, I. Teil, S. 543.

Um mir die ungestörte Bearbeitung dieses Gebietes zu sichern¹⁾, beschreibe ich zunächst²⁾ den Abbau des Cincholoipons zu 4-Amino-methyl-3-äthyl-piperidin (V.) nach der Methode von Curtius.

Experimentelles.

Hydrazid des Cincholoipons (der Äthyl-3-piperidyl-4-essigsäure).

Die Bereitung dieses Hydrazids gelingt am besten, wenn man ähnlich wie bei der Darstellung des Benzhydrazids nach Curtius³⁾ in siedendes Hydrazhydrat den Cincholoipon-äthylester in kleinen Mengen einträgt, wobei man mit der Zugabe einer folgenden bis zur Auflösung der voraufgehenden wartet, und schließlich die Reaktionsflüssigkeit noch 2 Stunden im schwachen Sieden unter Rückfluß erhält. Das aus der erkalteten Lösung auskristallisierte Hydrazid wird abgesaugt und die Mutterlauge erst zur Entfernung des bei der Reaktion entstandenen Alkohols im siedenden Wasserbade erhitzt und dann noch einige Stunden unter Rückfluß gekocht. So resultiert eine zweite Kry stallisation. Das rohe Hydrazid wird mit wenig Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure von etwa noch anhaftendem Hydrazin befreit. Die Ausbeute betrug 85 % an analysenreiner Substanz.

0.1435 g Sbst.: 27.7 ccm N (17°, 760 mm).

$C_9H_{19}ON_3$. Ber. N 22.70. Gef. N 22.72.

Das Hydrazid, farblose Nadeln vom Schmp. 115°, ist sehr hygroskopisch, spielend löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, unlöslich in Äther und kommt aus stark konzentrierten alkoholischen Lösungen in farblosen Nadelchen.

¹⁾ Zu dieser Bemerkung zwingt mich die in dem eben ausgegebenen Heft der Berichte erschienene Arbeit von Adolf Kaufmann, Ernst Rothlin und Paul Brunnschweiler, B. 49, 2299 [1916]. Kaufmann stellt nämlich ebenfalls Versuche in Aussicht, »durch Kondensation des . . . Merochinens resp. des Cincholoipons mit einem geeigneten Chininsäure-Derivat eine partielle Synthese, z. B. des Chinins . . . zu verwirklichen.« Hr. Kaufmann hält es also noch immer für richtig, weitere Kollisionen mit mir und meinen Mitarbeitern herbeizuführen.

Ich werde in der demnächst folgenden Mitteilung: Partielle Synthesen bei Chinaalkaloiden, sein ganz ungewöhnliches Vorgehen näher beleuchten und verweise hier nur auf frühere Bemerkungen, B. 45, 2163 [1912] und 46, 1026, Fußnote 1 [1913].

²⁾ Später werde ich über mit Frl. Dr. Ubrig begonnene Versuche zur Vereinigung von Homomerochinen-ester und Homocincholoipon-ester mit Chininsäure-ester unter Benutzung der Methode zum Aufbau von Chinoloyl-essigestern, Rabe und Pasternack, B. 46, 1032 [1913], berichten.

³⁾ J. pr. [2] 52, 210 [1895].

Sein Mono- und sein Dichlorhydrat waren bisher nur im amorphen Zustande zu erhalten.

Verwandlung des Hydrazids aus Cincholoipon in 3-Äthyl-4-aminomethyl-piperidin.

Das Hydrazid des Cincholoipons läßt sich nach der Methode von Curtius über das Azid und weiter entweder über das Urethan oder über den Harnstoff hinweg leicht in das um 1 Kohlenstoffatom ärmere Amin verwandeln. Während das Endprodukt ohne Mühe in reiner Form isolierbar ist, gelang dies bei den Zwischenprodukten nicht. Denn das Azid ist sehr zersetztlich, und das Azid, das Urethan und der Harnstoff zeigen keine Neigung zur Krystallisation und lösen sich als Piperidin-Abkömmlinge sehr leicht in Wasser.

Im Folgenden beschreiben wir 2 Versuche, von denen der erste zur Darstellung vorzuziehen ist.

Versuch 1. Über das Urethan hinweg. 38.6 g Cincholoipon-hydrazid (1 Mol.), 50 ccm Alkohol und 420.5 ccm normaler alkoholischer Salzsäure (2 Mol.)¹⁾ wurden unter Kühlen mit Eis allmählich mit einer Auflösung von 14.7 g Natriumnitrit (etwas mehr als 1 Mol.) in 20 ccm Wasser versetzt. Schon beim Stehen der Reaktionsflüssigkeit trat Stickstoffentwicklung ein, die durch gelindes Erwärmen und später durch Kochen unter Rückfluß zu Ende geführt wurde. Nach Entfernung des ausgeschiedenen Natriumchlorids und Abtreiben des Alkohols resultierte ein zähflüssiges Öl, das auch beim längeren Stehen im Vakuum über Kali nicht krystallinisch erstarrte²⁾. Die Auflösung des Öles in 150 ccm rauchender Salzsäure wurde auf 6 Bombenröhren verteilt und 8 Stunden auf 130—150° erhitzt. Beim Öffnen der Röhren entwich Kohlendioxid und Äthylchlorid, Zeichen, daß ein Urethan vorgelegen hatte. Beim Eindampfen der Rohrinhale hinterblieb ein Sirup, der die Chlorhydrate von wenig zurückgebildetem Cincholoipon und dem gesuchten Amin enthielt.

Aus dem Sirup krystallisierten über Nacht 6.8 g Cincholoipon-chlorhydrat³⁾ vom Schmp. 198—201°. Nach seiner Abtrennung unter Nachwaschen mit wenig rauchender Salzsäure wurde das Filtrat bei Eiskühlung mit über-

¹⁾ Die Umsetzung mit Natriumnitrit erfolgt nur nach Festlegung des Piperidin-Stickstoffs in Form des Chlorhydrates, so daß 2 Mol. Salzsäure auf 1 Mol. Hydrazid erforderlich sind.

²⁾ Eine Probe dieses rohen salzsäuren Urethans wurde in wenig Wasser gelöst und mit gesättigter Pottaschelösung versetzt. Es schied sich das Urethan in unreiner Form als zähflüssiges Öl aus, das auch nach seiner Isolierung mittels Äthers nicht erstarrte.

³⁾ Das Cincholoipon-Hydrochlorid schmilzt nach Skraup, M. 9, 805 [1888], bei 198—200°. Eine Analyse bestätigte die Reinheit des Präparates.

0.1861 g Sbst.: 0.1285 g AgCl.

C9H17O2N, HCl. Ber. Cl 17.08. Gef. Cl 30.2.

schüssiger 50-prozentiger Kalilauge versetzt, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung nach dem Trocknen über Ätzkali eingedampft und der Rückstand unter Minderdruck destilliert. Ausbeute 19.9 g eines zwischen 111—114° bei 13 mm Druck übergehenden Öles.

Versuch 2. Über den Harnstoff hinweg. Eine konzentrierte Lösung von 2.1 g Natriumnitrit wurde in eine eisgekühlte Auflösung von 5.6 g Hydrazid in 60 ccm *n*-Salzsäure eingetragen. Das dabei gebildete Azid des Cincholoipons¹⁾ blieb als salzaures Salz in Lösung. Schon bei Zimmertemperatur begann eine Gasentwicklung (N_2 und CO_2), die durch Aufkochen beendet wurde. Beim Eindampfen der wäßrigen Lösung hinterblieb neben Natriumchlorid der aus dem Azid hervorgegangene Harnstoff des Äthylaminomethyl-piperidins²⁾ in Form eines salzauren Salzes. Es wurde durch Ausziehen mit absolutem Alkohol isoliert und durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure analog Versuch 1 auf Amin verarbeitet.

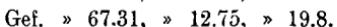
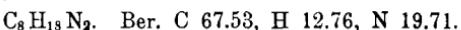
3-Äthyl-4-aminomethyl-piperidin.

Das durch Destillation gereinigte Amin, eine farblose, ähnlich wie Piperidin riechende Flüssigkeit, siedet bei 110° (F. g. i. D.) und 12 mm Druck. Es mischt sich mit Wasser, Alkohol und Äther. Als Abkömmling des Cincholoipons ist es optisch-aktiv:

$$[\alpha]_D^{19} = +26.01^\circ \quad (c = 5.4984)$$

in absolutem Alkohol.

0.2070 g Sbst.: 0.5109 g CO_2 , 0.2359 g H_2O . — 0.1021 g Sbst.: 17.2 ccm N (18°, 762 mm).



Das basische Monochlorhydrat und das neutral reagierende Dichlorhydrat sind zähflüssige, nicht krystallisierende Körper.

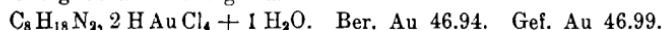
Das Dichloroplatinat ist in Wasser und Alkohol schwer löslich. Orange gefärbte Nadeln vom unscharfen Zersetzungspunkt 255°. Nach der Analyse der lufttrocknen Substanz krystallisiert das Salz mit 1 Mol. Wasser.

0.2265 g Sbst.: 0.0774 g Pt.



Das Dichloraurat krystallisiert ebenfalls mit 1 Mol. Wasser. Aus Wasser goldgelbe Blättchen vom Zersetzungspunkt um 205°.

0.1547 g Sbst.: 0.0727 g Au.



¹⁾ Das Chlorhydrat des Cincholoipon-azids ist in Wasser leicht löslich. Solche wäßrigen Lösungen entwickeln schon beim Stehen Stickstoff. Das freie Azid ist ebenfalls in Wasser leicht löslich und wird nur durch Zusatz von viel gesättigter Pottaschelösung ausgesalzen und zwar als ein nicht krystallisierendes, in Äther unlösliches Öl, das sich freiwillig unter Gasentwicklung zersetzt.

²⁾ Die nähere Untersuchung des Harnstoffs steht noch aus.