

**60. K. Hess und F. Leibbrandt: Methylierung cyclischer Aminosäuren<sup>1)</sup>. II. Synthese der *N*-Methyl-hexahydro-picolinsäure und der *N*-Methyl-hexahydro-nicotinsäure.**

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

(Eingegangen am 22. Januar 1917.)

Nachdem die Synthese der Scopolinsäure gezeigt hatte, daß sich sekundäre cyclische Aminosäuren mit Formaldehyd methylieren lassen, war die Möglichkeit gegeben, auf ähnlichem Wege auch die bisher unbekannten methylierten tertiären Derivate der Hexahydro-picolinsäure und der Hexahydro-nicotinsäure zu gewinnen. Die Substanzen haben für uns als Vergleichsmaterialien für den Abbau der Alkaloide der Pelletierinreihe eine besondere Bedeutung, wie später gezeigt werden soll. Sie ließen sich tatsächlich durch Methylierung der sekundären Säuren mit Formaldehyd gewinnen. Sie stellen im Gegensatz zu der in ihren Lösungen gegen Temperatur recht beständigen *N*-Methyl- $\alpha,\alpha'$ -piperidin-dicarbonsäure empfindliche Substanzen dar, die nur unter Einhalten bestimmter Bedingungen in reinem Zustande gewonnen werden konnten. Die freien Säuren krystallisierten bisher nicht. Wir haben sie zur Charakterisierung in ihre Salze und Ester übergeführt.

Auch konnten wir die sekundären hydrierten Säuren in quantitativer Ausbeute aus den Pyridinsäuren mit Wasserstoff und kolloidalem Platin erhalten. Die gewonnenen Präparate waren, wie aus dem Nachfolgenden hervorgeht, bedeutend reiner, als die bisher in der Literatur beschriebenen.

**Bereitung der Nicotin- und Picolinsäure.**

Wir haben uns die beiden Säuren durch die Oxydation eines Gemisches von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Picolin bereitet, so wie dieses in dem sogenannten » $\alpha$ -Picolin technisch« von Kahlbaum vorliegt. Schon Weidel<sup>2)</sup> hat durch Oxydation eines solchen Gemisches mit Permanganat eine Mischung der beiden Säuren erhalten. Durch fraktionierte Fällung mit Kupferacetat konnten von ihm beide Säuren über ihre Kupfersalze von einander getrennt werden. Dabei konnte aber nur die Picolinsäure rein erhalten werden. Viel bequemer gestaltet sich die Trennung und Reindarstellung beider Säuren auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten in Alkohol. So fanden wir, daß 10.0 g Alkohol bei 20° 0.15 g Nicotinsäure lösen, während sich unter denselben Verhältnissen schon 0.95 g Picolinsäure in Alkohol lösen. Die Trennung beider Substanzen

<sup>1)</sup> I. Mitt. siehe B. 48, 1907 [1915] u. 49, 2337 Anmerkung 4 [1916].

<sup>2)</sup> B. 12, 1992 [1879].

erfolgte darauf in folgender Weise: die wäßrige Lösung der Kaliumsalze wie sie nach der Vorschrift von Weidel durch Oxydation von 150 g technischem Picolin (Sdp. 129—130° bei ca. 740 mm) gewonnen wurde, wird mit Salzsäure zur Neutralisation der größten Menge des freien Alkalis versetzt und dann auf dem Wasserbade eingedampft. Sobald weitgehende Krystallisation erreicht ist, werden jetzt erst die Säuren mit überschüssiger Salzsäure in Freiheit gesetzt. Dem Krystallbrei wird so viel 96-prozentiger Alkohol zugegeben, bis kein Kaliumchlorid mehr ausfällt, wozu ca. 1 1/2 l erforderlich sind. Nach 24 Stunden wird von Kaliumchlorid abfiltriert, der Filtrückstand mit heißem Alkohol nachgewaschen und das Filtrat bis zum dicken Krystallbrei im Vakuum konzentriert. Der Brei wird mit ca. 150 ccm absolutem Alkohol versetzt, wobei die Picolinsäure in Lösung geht. Die auf dem Filter verbleibende Nicotinsäure zeigte zunächst den Schmp. 216° (Weidel 229°) und gab nach einmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig ein analytisch-reines Präparat vom Schmp. 230°. Ausbeute 100 g. Da für die nachfolgende Hydrierung die Löslichkeit in Eisessig interessiert, wurde diese bestimmt: 0.28 g Nicotinsäure lösen sich bei 20° in 10.0 g Eisessig. Bei 115° lösen sich 1.74 g Substanz in 10.0 g Eisessig. Das Filtrat, das nach dem Abfiltrieren der Nicotinsäure erhalten wurde, wurde bis zur sirupösen Konsistenz im Vakuum eingedunstet. Nach 14-tägigem Stehen im Vakuum-Exsiccator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> erstarrte dieser Sirup vollständig. Die Krystallmasse wurde aus absolutem Äthylalkohol umgelöst. Die Picolinsäure zeigte dann den von Weidel angegebenen Schmelzpunkt von 136°. Ausbeute 60 g. Die Säure löst sich in Eisessig spielend.

#### Hydrierung der Nicotinsäure zur Hexahydro-nicotinsäure (Nipecotinsäure) mit Wasserstoff in Gegenwart von kolloidalem Platin.

Bekanntlich hat Ladenburg<sup>1)</sup> die Nipecotinsäure durch Reduktion mit Natrium und Alkohol aus der Nicotinsäure dargestellt. Bei Wiederholung der Ladenburgschen Vorschrift erhielten wir in einer Ausbeute von 60—65% der Theorie ein gelbgefärbtes Präparat, das den von Ladenburg angegebenen Schmelzpunkt von 239—240° zeigte.

Da die Ausbeuten unbefriedigend blieben, wurde die Nicotinsäure in genau derselben Weise reduziert, wie dies letzthin von dem einen von uns und F. Wissing für die  $\alpha,\alpha'$ -Lutidinsäure ausgearbeitet worden war, wobei auch hier quantitative Ausbeute erhalten wurde. Entsprechend der verschiedenen Löslichkeiten der beiden Säuren hat sich hier folgende Arbeitsweise am besten bewährt:

Die Lösung von 50 ccm einer 20-prozentigen wäßrigen Gummi-arabicum-Lösung, 150 ccm einer 10-prozentigen Platinchlorwasserstoffsäure-Lösung, 50 ccm einer 1-prozentigen kolloidalen Platinlösung (Implösung) und 175 ccm Eisessig wurde zunächst mit Wasserstoff gesättigt und dann mit einer Auf-

<sup>1)</sup> B. 24, 640 [1891].

Lösung von 50 g Nicotinsäure in 375 ccm Eisessig zusammengebracht. Die erhaltene klare, kolloidale Lösung wurde unter Umschütteln bei 40° und 3 Atm. Überdruck hydriert, wobei in einer Stunde 27.5 l (gemessen bei 20° und 760 mm) aufgenommen wurden, während die Theorie für 6 Wasserstoffatome 29.1 l (20° und 760 mm) fordert. Die kolloidale Reaktionslösung wurde zur Entfernung des Platins auf ca. 90° erhitzt und mit 600 ccm Eisessig versetzt. Nachdem die Temperatur einige Minuten gehalten worden war (längeres Erhitzen ist wegen der Zersetzlichkeit der Nipecotinsäure zu vermeiden), läßt man erkalten und filtriert nach einigen Stunden das quantitativ abgesetzte Platin ab. Die klare Lösung wurde im Vakuum (30 mm) bei 40–50° bis zur Sirupkonsistenz eingedunstet. Zur Trennung vom Gummi arabicum wurde der Sirup gegen Wasser durch Pergamentpapier bei 40° der Dialyse unterworfen, die bei 24-stündigem Erneuern des Dialysats nach ca. 10 Tagen beendet war. Das Dialysat wurde im Vakuum (25/30 mm) bei 40–50° bis auf ca. 200 ccm eingedunstet, dann mit 45 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt und nun weiter bis zur Trockne behandelt. Dabei wurde ein nur schwach gelb gefärbtes Präparat erhalten (Ausbeute 61 g, d. i. 91.5% des theoretisch Möglichen).

Nach einmaligem Umlösen aus Eisessig zeigte das Präparat den Schmp. 280° u. Z. (unkorr.), d. i. 40° höher, als Ladenburg angibt. (Ausbeute 56 g, d. i. 80% Ausbeute der Theorie.) Der Schmelzpunkt war konstant.

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

C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>Cl (165.57). Ber. C 43.49, H 7.31.

Gef. » 43.87, 43.71, » 7.67, 7.35.

Die Substanz löst sich in Äthylalkohol, Methylalkohol und in Wasser spielend. In Benzol, Xylol und Äther ist sie unlöslich. In kaltem Eisessig löst sie sich nur schwer, in heißem leichter und kommt dabei in schönen, nadelförmigen Krystallen heraus. In Lösungen zersetzt sich die Säure verhältnismäßig leicht. Besonders wurde dies bei salzsauren Lösungen unter höherer Temperatur (bis ca. 70–80°) beobachtet. Für die Isolierung war diese Eigenschaft besonders maßgebend.

*N*-Methyl-nipecotinsäure (*α*-*N*-Methyl-hexahydro-pyridin-carbonsäure).

3.5 g Nipecotinsäure-Chlorhydrat wurden mit 6 g 40-prozentiger Formalinlösung und 12 g Wasser 4 Stunden im Bombenrohr auf 150° (innerhalb des Eisenmantels gemessen) erhitzt. Nach der Reaktion war die Lösung schwach bräunlich verfärbt. Das Rohr enthielt starken Druck. Die Lösung aus 6 solchen Portionen wurde bei 40° im Vakuum eingedunstet. Aus dem hierbei gewonnenen Sirup konnte

das recht zersetzliche Reaktionsprodukt bisher nur in Form seines Esters isoliert werden. Zur möglichsten Entfernung des Wassers wurde der Sirup einige Tage im Hoch-Vakuum über  $P_2O_5$  behandelt und dann 24 Stunden mit 150 ccm methylalkoholischer Salzsäure am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde in eiskalte konzentrierte Sodalösung eingegossen, die alkalische Lösung sofort erschöpfend ausgeäthert und der ätherische Auszug nach dem Trocknen über Pottasche abgedunstet und destilliert. Sdp. 90—93° (Ölbad 110°) bei 15—16 mm Druck. Ausbeute 7 g.

0.1429 g Sbst.: 0.3208 g  $CO_2$ , 0.1257 g  $H_2O$ . — 0.1523 g Sbst.: 12.3 ccm N (20°, 756 mm, über 33-prozentiger KOH abgelesen).

$C_8H_{15}NO_2$  (157.13). Ber. C 61.10, H 9.62, N 8.92.

Gef. » 61.23, » 9.84, » 9.22.

Der Ester ist ein wasserklares, stark lichtbrechendes, schwerer flüssiges Öl von stark alkalischer Reaktion. Beim Einatmen erregt er starken Hustenreiz. Er löst sich leicht in Wasser, Äther und Alkohol. Gegen wäßrige salpetrige Säure ist die Substanz beständig. Mit Goldchlorid gibt sie ein gut krystallisiertes Salz. 0.3 g Substanz wurden in verdünnter Salzsäure gelöst und mit 6 ccm einer 10-prozentigen Goldchloridlösung versetzt. Sofort fiel ein gelbes Öl aus, das in heißem Wasser aufgenommen sich beim Abkühlen daraus in derben gelben Krystallen ausschied. Diese erschienen unter dem Mikroskop als quadratische Prismen, die oft zu Büscheln vereinigt waren. Schmp. 105°. Vor der Analyse wurde bei 78° im Vakuum getrocknet.

0.0473 g Sbst.: 0.0187 g Au.

$C_8H_{15}NO_2, HAuCl_4$  (497.18). Ber. Au 39.66. Gef. Au 39.53.

Durch Erhitzen des Esters mit verdünnter Salzsäure läßt sich die freie Säure gewinnen. Nach dem Abdunsten im Vakuum bei 40° wurde ein farbloser Sirup gewonnen, der bisher nicht erstarrt ist. Mit Silbersulfat wurde aus diesem sirupösen Chlorhydrat in der üblichen Weise die chlorfreie Säure dargestellt, die aber auch bisher noch nicht krystallisiert ist. Durch Kochen des Esters mit der berechneten Menge Kupferacetat in wäßriger Lösung erhält man ein schön krystallisiertes Kupfersalz einer stickstofffreien Säure, die wir noch nicht aufgeklärt haben.

1.5 g Ester wurden in 20 ccm Wasser mit 1 g Kupferacetat 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung nahm tiefblaue Färbung an. Nach dem Eindunsten im Vakuum wurde der verbleibende Sirup im Exsiccator über  $P_2O_5$  zur Krystallisation gebracht, mit wenig Alkohol verrieben und abgeputscht. Vor der Analyse wurde das grünblaue Kupfersalz aus Alkohol um-

gelöst, indem man die alkoholische Lösung im Exsiccator langsam zur Verdunstung bringt, wobei das Salz in am Ende zugespitzten Nadeln erscheint.

### Hydrierung der Picolinsäure zur Hexahydro-picolinsäure (Pipicolinsäure).

In gleicher Weise, wie vorstehend beschrieben ist, wurde eine kolloidale Platinlösung aus 50 ccm einer 10-prozentigen Platinchlorwasserstoffsäure, 40 ccm 20-prozentiger Gummi-arabicum-Lösung, 20 ccm Impflösung und 100 ccm Eisessig bereitet. Dazu wurden 50 g Picolinsäure in 200 ccm Eisessig gegeben. In 10 Stunden waren bei 3 Atm. Überdruck und 40° 27.0 l (gemessen bei 20° und 760 mm) aufgenommen, während die Theorie 29.1 l (bei 20° und 760 mm) erfordert. Auf Zusatz von 900 ccm Eisessig flockte das Gummi-arabicum mit dem Platin quantitativ aus. Nach dem Abfiltrieren durch ein Faltenfilter wurde der Filtrückstand einmal mit Eisessig ausgekocht. Das Filtrat wurde im Vakuum bei 40° eingedunstet, wobei sich das Acetat der Picolinsäure krystallinisch abschied. Ausbeute 68 g, d. i. 85% der Theorie. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig war die Substanz analysenrein. Schmp. 219° u. Z. und vorhergehender Braunfärbung.

0.0620 g Sbst.: 0.1142 g CO<sub>2</sub>, 0.0438 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (189.13). Ber. C 50.76, H 7.99.

Gef. » 50.24, » 7.91.

### N-Methyl-pipicolinsäure (α-N-Methyl-hexahydro-pyridin-carbonsäure.)

3.5 g Pipicolinsäure-Acetat, 6 g 40-prozentige Formalinlösung und 12 g Wasser werden 4 Stunden im Bombenrohr auf 150° erhitzt. Die Aufarbeitung geschah in genau derselben Weise, wie bei der N-Methyl-nipecotinsäure angegeben ist. Hier wurde die Säure als Äthylester isoliert. Sdp. 92—96° bei 11 mm Druck. Ausbeute aus drei solcher Portionen 4.1 g analysenrein.

0.1916 g Sbst.: 0.4416 g CO<sub>2</sub>, 0.1692 g H<sub>2</sub>O. — 0.1082 g Sbst.: 8.4 ccm N (20°, 722 mm, über H<sub>2</sub>O abgelesen).

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (171.15). Ber. C 63.10, H 10.01, N 8.19.

Gef. » 62.86, » 9.88, » 8.39.

Der Ester ist ein wasserhelles, stark lichtbrechendes, sirupöses Öl von stark basischem Geruch. In Wasser löst er sich nur schwer auf. In Äther, Alkohol, Benzol löst sich die Substanz leicht.