

Hexahydro-p-aminobenzoessäure ist somit ein fast ebenso wirksamer Antagonist der Sulfanilsäure wie p-Aminobenzoessäure.

Unsere Versuche mit Guvacin, Hexahydro-nicotinsäure und Hexahydro-p-aminobenzoessäure zwingen zur Schlussfolgerung, dass Vitaminbestimmungsmethoden, die auf dem Wachstumstest mit Mikroorganismen beruhen, nicht in jedem Fall richtige Resultate verbürgen, indem der Mikroorganismus bisweilen aus Stoffen, die für das Tier keine Vitaminwirkung zeigen, solche Vitamine herzustellen in der Lage ist. In solchen Fällen können die auf dem mikrobiologischen Test beruhenden Vitaminbestimmungsmethoden u. U. zu hohen Vitamingehalt vortäuschen.

Biochemisches Institut der Universität Stockholm
und Chemisches Institut der Universität Zürich.

201. Umsetzungsprodukte des Arecolins (N-Methyl-tetrahydro-nicotinsäure-methylester) mit Ammoniak

von P. Karrer und H. Ruckstuhl.

(20. X. 44.)

Im Anschluss an einige frühere Versuche mit Guvacin¹⁾ prüften wir das Verhalten des Arecolins gegenüber Ammoniak. Während sich flüssiges und alkoholisches Ammoniak in der Kälte mit Arecolin, auch nach längerer Zeit, nicht umsetzen, erfolgt durch Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak eine Anlagerung an die Doppelbindung und zugleich eine Amidierung der Estergruppe. Bei längerem Erhitzen wird die Ammoniakanlagerung zur Nebenreaktion.

Es konnten dabei folgende Verbindungen isoliert werden:

N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure-amid,

N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure,

N-Methyl-tetrahydro-nicotinsäure-amid (Arecaidinamid).

Die beiden erstgenannten Substanzen könnten in zwei diastereomeren Formen auftreten. Wir haben aber nur je eine Form isolieren können. Aus dem N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure-amid liess sich durch salpetrige Säure in chlorwasserstoffsaurer Lösung das Amid der N-Methyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure²⁾ darstellen; die Amidgruppe blieb dabei unangegriffen. 15-proz. wässrige Salzsäure verseifte das N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäureamid zur entsprechenden Säure.

Experimenteller Teil.

Erhitzt man das Reaktionsgemisch von Arecolin und alkoholischem Ammoniak 18—20 Std. auf 115—120°, so erhält man aus 9 g Arecolin: 1,5 g reines N-Methyl-4-

¹⁾ Helv. 27, 382 (1944).

²⁾ Über eine Synthese des N-Methyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure-esters vgl. Am. Soc. 46, 1721 (1924); B. 68, 506 (1935).

amino-piperidin-3-carbonsäure-amid, ca. 0,2 g Arecaidinamid und in wechselnden Mengen (maximal 0,3 g) N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand stellt ein Gemisch dieser Verbindungen dar, zusammen mit etwas unverändertem Arecolin und möglicherweise weiteren Substanzen.

Erhitzt man 30 Std. auf 120°, so erhält man ca. 4 g stark verunreinigtes, krystallisiertes Rohprodukt, aus dem nach vielfachem Umkrystallisieren nur Arecaidinamid rein erhalten wurde.

Isolierung der drei Verbindungen.

3 g Arecolin werden im Bombenrohr mit 10 cm³ abs. Äthanol, gesättigt mit trockenem Ammoniak bei -18°, 18—20 Std. auf 115—120° erhitzt. Die Isolierung der drei Verbindungen aus drei solchen Ansätzen haben wir folgendermassen durchgeführt: Nach dem Verdunsten des Ammoniaks wurde der Alkohol im Vakuum vollständig entfernt. Der Rückstand bestand aus krystallisiertem N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure-amid und einem dickflüssigen schmierigen Öl. Man kochte diesen Rückstand mit Chloroform aus, wobei N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure-amid und Arecaidinamid in Lösung gingen. Der ungelöste Rückstand wurde in wenig heissem Alkohol gelöst. Aus dieser alkoholischen Lösung krystallisierte die N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure aus. Der Chloroformextrakt lieferte als erste Krystallisationsfraktionen das Amino-amid, das in weissen Nadelchen, die im Chloroform obenauf schwimmen, auskrystallisierte. Schied sich aus der Chloroformmutterlauge nach dem Einengen im Vakuum kein Amino-amid mehr ab, so wurde das Chloroform vollständig abgedampft und der Rückstand mit Essigester aufgekocht. Aus der Essigesterlösung krystallisierte das Arecaidinamid nach dem Einengen im Vakuum aus.

I. N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure-amid.

Die besten Ausbeuten (1,5 g reine Verbindung aus 9 g Arecolin) wurden durch 18—20-stündiges Erhitzen auf 115—120° erhalten. Nach dem Verdunsten des Ammoniaks und Eindampfen des Alkohols im Vakuum krystallisierte das Amino-amid schon fast weiss aus und wurde zweimal aus Chloroform umkrystallisiert. Kleine, weisse Nadelchen, die bei 180° (unkorr.) scharf schmelzen. In Alkohol und Wasser ist es sehr leicht löslich, in Chloroform leicht, in Äther, Benzol, Aceton, Essigester unlöslich. Die wässrige Lösung reagiert stark alkalisch. 2 Std. im Vakuum bei 90° getrocknet.

$C_7H_{15}ON_3$	Ber. C 53,49	H 9,60	N 26,70%
	Gef. „ 53,50	„ 9,33	„ 23,46%

II. Arecaidinamid.

Diese Verbindung entsteht bei 30-stündigem Erhitzen der Reaktionsmischung auf 120° als Hauptprodukt. Bei der Aufarbeitung der alkoholischen Lösung von 9 g umgesetztem Arecolin erhält man ca. 4 g krystallisiertes Rohprodukt, das bei ca. 115° schmilzt. Nach vielfachem Umkrystallisieren, erst aus abs. Alkohol mit Ätherzusatz, dann aus Essigsäure-äthylester, liess sich eine bei 148° noch etwas unscharf schmelzende Substanz gewinnen. Die Analyse zeigte, dass Arecaidinamid vorlag:

$C_7H_{12}ON_2$	Ber. C 60,0	H 8,62	N 20,0 %
	Gef. „ 60,26	„ 9,44	„ 20,74%

Das Arecaidinamid ist in Wasser, Alkohol und Chloroform sehr leicht, in Essigester leicht löslich; in Äther, Aceton und Benzol unlöslich. Aus Essigester lässt es sich gut umkrystallisieren und wird daraus in blättchenförmigen Nadeln erhalten, die bei 148° schmelzen. Die wässrige Lösung reagiert stark alkalisch.

III. N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure.

Die Aminosäure haben wir nicht jedesmal erhalten, da ihre Bildung davon abhängt, dass der Alkohol noch geringe Spuren Wasser enthält. In der Regel bildeten

sich aus 9 g Arecolin ca. 0,2 g der Aminosäure. Diese besitzt Löslichkeitseigenschaften, die denen des Arecaidins ähnlich sind. In heissem abs. Alkohol löst sie sich sehr schwer, in Wasser leicht. Die wässerige Lösung reagiert alkalisch. Umkrystallisation aus ca. 90-proz. Alkohol. Die Verbindung bildet feine weisse Nadelchen, die bei 241° unter Zersetzung schmelzen (unkorr.)

$C_7H_{14}O_2N_2$ Ber. C 53,14 H 8,92 N 17,70%
Gef. „ 52,55 „ 8,85 „ 17,67%

Überführung des N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure-amids in das N-Methyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure-amid.

0,2 g N-Methyl-4-amino-3-carbonsäure-amid wurden in wenig Wasser gelöst, mit 0,4 cm³ konz. Salzsäure versetzt und auf 0° abgekühlt. Dann gab man zu dieser Lösung 0,12 g in wenig Wasser gelöstes Natriumnitrit. Die Stickstoffentwicklung begann schon bei Raumtemperatur. Zur Vollendung der Reaktion wurde auf dem Wasserbad 30 Minuten erwärmt. Hierauf haben wir das Wasser im Vakuum so weit eingedampft, dass sich das Kochsalz auszuscheiden begann, versetzten nun mit Alkohol und erhitzen zum Sieden. Dann wurde das Kochsalz abfiltriert, die alkoholische Lösung im Vakuum bis zur Trübung eingedampft und durch Reiben mit einem Glasstab das Hydrochlorid der Oxyverbindung zur Krystallisation gebracht. Umkrystallisation aus 70—80-proz. Alkohol.

$C_7H_{14}O_2N_2 \cdot HCl$ Ber. N 14,4 Gef. N 14,4%

Das N-Methyl-4-oxy-piperidin-carbonsäure-amid-hydrochlorid beginnt sich bei 240° zu bräunen, sintert bei 248° und schmilzt dann bei 249°.

Versuche unter Anwendung von überschüssigem Nitrit und mit konz. Salzsäure führten zu Verbindungen, deren Stickstoffgehalt immer noch weit über dem der 4-Oxy-N-methyl-piperidin-carbonsäure-3 lagen. Wahrscheinlich trat eine Wasserabspaltung ein, so dass Arecaidin entstand. Hingegen gelang es, das N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure-amid mit 15-proz. Salzsäure durch zweistündiges Erwärmen auf dem Wasserbad zur N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure zu verseifen. Ein Umsatz letzterer Verbindung mit Natriumnitrit, wobei auf die gleiche Art vorgegangen wurde wie bei der Darstellung des N-Methyl-4-oxy-piperidin-carbonsäure-amids, führte zu Arecaidin.

Ammoniakanlagerungsversuche an Arecaidin waren erfolglos; hingegen gelang es, Bromwasserstoff in guter Ausbeute zu addieren. 4,5 g Arecaidin in 50 g Bromwasserstoff-Eisessiglösung (Eisessig bei 0° mit HBr gesättigt) wurden im Bombenrohr 6 Stunden auf 90° erhitzt. Nach dem Abdampfen des Eisessigs im Vakuum krystallisierte das Hydrobromid der N-Methyl-4-brom-piperidin-3-carbonsäure aus. Umkrystallisation aus 30 cm³ 95-proz. Alkohol. Ausbeute: 4 g. Die Verbindung spaltet bei 185—188° unter leichtem Sintern Bromwasserstoff ab und schmilzt dann bei 244—245° (unkorr.).

$C_7H_{12}O_2NBr.HBr$ Ber. C 27,70 H 4,32 Br 52,70%
Gef. „ 27,81 „ 4,36 „ 52,37%

Wir versuchten, das Bromhydro-arecaidin mit Silberoxyd in die Oxyverbindung überzuführen. Es entstand aber bei allen Versuchen Arecaidin.

Chemisches Institut der Universität Zürich.