

# Über die Umwandlung des Stachydrins in den isomeren Hygrinsäuremethylester.

Von  
Georg Trier.

(Aus dem agrikulturchemischen Laboratorium des Polytechnikums in Zürich.)  
(Der Redaktion zugegangen am 30. Juni 1910.)

In einer vor kurzem veröffentlichten Arbeit von E. Schulze und G. Trier über das Stachydrin<sup>1)</sup> wurde erwähnt, daß wir die Beobachtung gemacht hatten, daß bei der Destillation des Stachydrins dieses sich in den isomeren Methylester der Hygrinsäure umwandelt.

Im Einverständnis mit Prof. E. Schulze habe ich die angeführte Reaktion einer näheren Prüfung unterzogen und teile die Resultate derselben im folgenden mit.

Die Umwandlung eines Betains in den isomeren Ester der tertiären Aminosäure ist zuerst von P. Grieb<sup>2)</sup> am *m*-Trimethylbenzbetain gezeigt worden. R. Willstätter hat dann in einer Reihe ausgedehnter Versuche diese Reaktion an aliphatischen  $\alpha$ -Aminosäuren<sup>3)</sup> und aromatischen<sup>4)</sup> Aminosäuren studiert. Durch seine Untersuchungen wurde das rätselhafte Verhalten zahlreicher Alkaloid-Spaltungs- und -Oxydationsprodukte bei der erschöpfenden Methylierung erklärt. Willstätter konnte zeigen, daß die Beständigkeit gewisser Jodmethylate von alkylierten Aminosäuren gegen Alkalien, beziehungsweise der entsprechenden Betaine beim Erhitzen, auf die  $\alpha$ -Stellung

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. LXVII, S. 84. Siehe auch Berichte d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XLII, S. 4657.

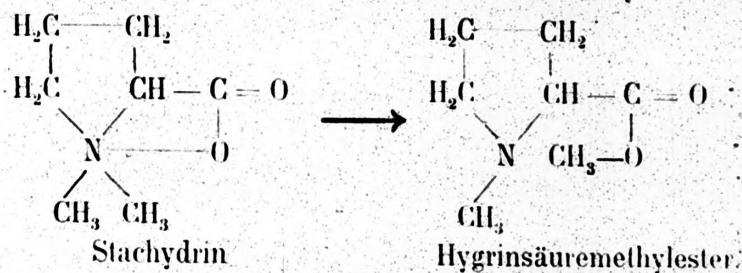
<sup>2)</sup> Berichte d. Deutsch. chem. Ges., Bd. VI, S. 585.

<sup>3)</sup> Berichte d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXV, S. 584.

<sup>4)</sup> Willstätter und Kahn. Berichte d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVII, S. 401.

von Amino- und Carboxylgruppe zurückzuführen sei. Dagegen haben sich unbeständige Ammoniumjodide, sowie Betaine, als Derivate von  $\beta$ -Aminosäuren erwiesen. Das  $\gamma$ -Trimethylbutyrobetain ist gegen Alkali beständig, zerfällt in der Hitze ohne Bildung von Aminosäureester quantitativ in Trimethylamin und Butyrolacton. Das einfachste  $\delta$ -Betain endlich, das  $\delta$ -Trimethylvalerobetain,<sup>1)</sup> lieferte neben reichlichen Mengen des isomeren  $\delta$ -Dimethylaminovaleriansäuremethylesters  $\delta$ -Valerolacton und Trimethylamin.

Was nun das Stachydrin (Dimethylbetain der  $\alpha$ -Pyrrolidincarbonsäure) betrifft, so war sein Verhalten, als einer heterozyklischen Base, bei der Destillation nicht von vorneherein vorauszusehen; immerhin deutete die Beständigkeit des von Willstätter<sup>2)</sup> erhaltenen Hygrinsäurejodmethylesters gegen Alkali, ferner der Reaktionsverlauf bei dem dem Stachydrin konstitutiv nahestehenden  $\delta$ -Trimethylvalerobetain darauf hin, daß sich das Stachydrin, als  $\alpha$ -Betain, in den isomeren Methylester der Hygrinsäure wird überführen lassen. Die Reaktion erfolgt auch tatsächlich in ähnlicher Weise, wie beim  $\delta$ -Trimethylvalerobetain.



Etwa zwei Drittel des angewandten Stachydrins gehen in den Ester der tertiären Base über, daneben entsteht Trimethylamin. Eine geringe Menge Hygrinsäure, die wahrscheinlich einer Spur Feuchtigkeit ihre Bildung verdankt, erschien als Sublimat im Destillierkölbchen, verschwand aber wieder in Fällen, wo die Erhitzung des Kölbchenrückstands zu hoch wurde. Die vermutete Bildung einer geringen Menge von N-Methylpyrrolidin konnte nicht bewiesen werden. Das Auftreten von Trimethyl-

<sup>1)</sup> Willstätter und Kahn, Berichte d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVII, S. 1853.

<sup>2)</sup> Berichte d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXIII, S. 1160. Willstätter und Ettliger, Annalen der Chemie, Bd. CCCXXVI, S. 91.

amin deutet darauf hin, daß ein Teil des Stachydrins bei der Destillation einer weitergehenden Zersetzung anheimgefallen ist. Auf stickstofffreie Zersetzungsprodukte wurde nicht besonders geprüft. Eine Rückbildung von Stachydrin aus dem Hygrinsäure-ester konnte nicht beobachtet werden.

Die Gewinnung des früher noch nicht beschriebenen Hygrinsäuremethylesters und der Verlauf der Destillation des freien Stachydrins brachte mich in die Lage, den recht komplizierten Verlauf der Destillation des bei der Veresterung des Stachydrins erhaltenen Produkts aufzuklären.

Wie schon berichtet wurde,<sup>1)</sup> hatten wir bei der Destillation des salzsauren Stachydrinäthylesters den Hygrinsäureäthylester erhalten. Zu seiner Identifizierung wurde das von Willstätter und Ettliger (l. c.) beschriebene Goldsalz dargestellt, welches jedoch nicht in ganz reiner Form erhalten werden konnte. Bei sehr vorsichtiger Umkrystallisation wurden immerhin Goldsalze gewonnen, deren Schmelzpunkt dem des von Willstätter und Ettliger erhaltenen Salzes sehr nahe lagen: indessen konnten größere Mengen dieses Salzes nicht gefaßt werden, da bei der Umkrystallisation leicht Verseifung unter Bildung von Hygrinsäurechloraurat eintritt, andererseits aber noch größere Mengen von Goldsalzen anderer Verbindungen beigemischt waren. Bei der Umkrystallisation größerer Mengen sank der Schmelzpunkt anfangs stets, in mehreren Fällen blieb er konstant bei 84—86°. Bei fortgesetzter Umkrystallisation stieg er wieder und erreichte schließlich den Wert, der für den Schmelzpunkt des Hygrinsäureaurats angegeben worden ist.

Die erhaltenen Goldsalze der verschiedenen Fraktionen gaben ziemlich konstante Goldwerte:

1.	0,2325 g Substanz	gaben	0,0942 g Au
2.	0,2882 »	»	0,1172 »
3.	0,2632 »	»	0,1076 »
4.	0,2807 »	»	0,1148 g

Für  $C_7H_{14}NO_2AuCl_4$  berechnet: 40,82% Au

Gefunden: 1. 40,51% Au, 2. 40,67% Au,  
3. 40,88% » 4. 40,90% »

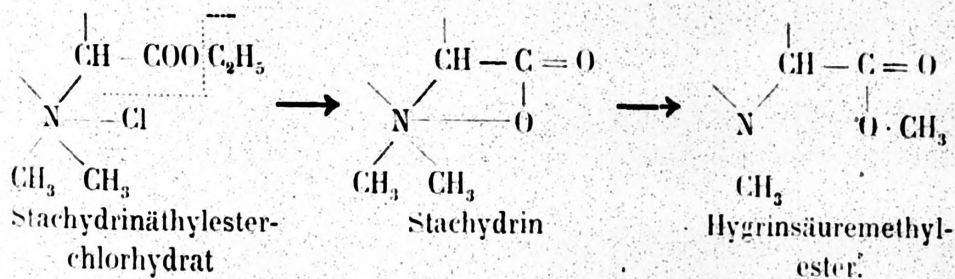
<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift. Bd. LXVII, S. 84.

Die so erhaltenen, nicht einheitlichen Präparate enthielten jedenfalls größere Mengen des Hygrinsäuremethylesterchloraurats, daneben aber wohl auch die Goldsalze des Hygrinsäureäthylesters und der Hygrinsäure. Durch sorgfältige Krystallisation konnten aus diesen Gemischen einheitlich aussehende Goldsalze in Form rechtwinklig begrenzter Täfelchen isoliert werden, die bei 84—86° schmolzen und sich identisch erwiesen mit dem weiter unten beschriebenen Aurat des Hygrinsäuremethylesters, denn der Schmelzpunkt der beiden sich ganz gleich verhaltenden und gleich aussehenden Goldsalze blieb auch in der Mischprobe der gleiche, nämlich 84—86°.

Das der Destillation unterworfenene Produkt war, wie schon früher bewiesen worden war, nicht einheitlich, denn bei der leichten Verseifbarkeit des Stachydrinesters gelang es nicht, dessen salzsaures Salz ohne Veränderung trocken zu erhalten; es wurde vielmehr ein ganz beträchtlicher Teil zu Stachydrinchlorid verseift, welches bei der Destillation, wie Vorversuche zeigten,<sup>1)</sup> neben weiteren Zersetzungsprodukten ein Sublimat gibt, welches Hygrinsäure enthält.

Bei der Destillation des Gemisches von salzsaurem Stachydrinäthylester und Stachydrinchlorid dürften daher aufgetreten sein: Hygrinsäure und deren Zersetzungsprodukte,<sup>2)</sup> Hygrinsäureäthylester, Hygrinsäuremethylester sowie die weiteren Zersetzungsprodukte dieser Verbindungen. Intermediär muß die Bildung von freiem Stachydrin angenommen werden.

Die Umwandlung des salzsauren Salzes des Stachydrinäthylesters in den Hygrinsäuremethylester ist offenbar nach dem folgenden Schema erfolgt:



<sup>1)</sup> Siehe meine Inauguraldissertation, S. 47.

<sup>2)</sup> Liebermann u. Cybulski, Berichte d. chem. Ges., Bd. XXVIII, S. 582.

Da die Menge des überdestillierten Estergemisches kaum 20% der Theorie betrug, daneben auch nur eine geringe Menge von Hygrinsäure direkt erhalten wurde, so war der weitaus größte Teil des der Destillation unterworfenen Produktes einer weitergehenden Zersetzung anheim gefallen.

### Destillation von Stachydrin.

Die Destillation der freien Base, die bei mehrfacher Wiederholung stets in gleicher Weise verlief, wurde bei stark vermindertem Druck ausgeführt. Es wurden je 3 g sorgfältig entwässerten Stachydrins angewandt. Bei 235° begann die Zersetzung; bei der Rektifikation ging der gebildete Hygrinsäuremethylester bei 69—72° bei einem Druck von 12 mm über. Im Kölbchen blieb, wenn die Temperatur nicht zu hoch gegangen war, eine ganz geringe Menge eines Sublimats zurück, welches gereinigt und getrocknet gegen 170° schmolz, Kupferhydroxyd mit blauer Farbe auflöste und die Pyrrolreaktion gab, demnach offenbar aus Hygrinsäure bestand. Außerdem wurden die bei der Destillation entstandenen leicht flüchtigen Produkte in Schwefelsäure aufgefangen.

Der durch Rektifikation gereinigte Hygrinsäuremethylester gab ein in rechtwinkligen Täfelchen krystallisierendes Goldsalz, welches bei 84—86° schmolz.

0.1787 g Substanz : 0.0730 g Au.

Für  $C_7H_{14}NO_2AuCl_4$  berechnet: Au 40,82 %.

Gefunden: > 40,86 %.

Die Lösung des Golddoppelsalzes des Hygrinsäuremethylesters wurde bei Gegenwart von überschüssiger Salzsäure mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht, sodann stark eingengt und über Natronlauge stehen gelassen. Nach mehreren Tagen krystallisierte das Chloraurat der Hygrinsäure aus. Es schmolz ganz so, wie Willstätter angibt, nämlich unter beginnender Zersetzung bei 190—195°, erweicht aber schon einige Grade vorher. (Früher erhaltene, nicht in ganz gleicher Weise dargestellte Präparate schmolzen um einige Grade höher.)

0.2061 g Substanz : 0.0870 g Au.

$C_6H_{12}NO_2AuCl_4$  berechnet: Au 42,04 %.

Gefunden: > 42,21 %.

Die Überführung des Methylesters in Hygrinsäure geschah durch Kochen desselben mit Kupferhydroxyd, das nach der Methode von Heintz dargestellt worden war. Das hierbei zunächst erhaltene, nach den Angaben von Liebermann und Kühling gereinigte Kupfersalz der Hygrinsäure zeigte alle für diese Verbindung angegebenen Eigenschaften.

0,2577 g Substanz : 0,0515 g Cu.

$(C_6H_{10}NO_2)_2Cu$  berechnet: Cu 19,88 %.

Gefunden: 19,98 %.

Die aus dem Kupfersalz erhaltene Hygrinsäure war schön krystallisiert; sie verlor im Exsikkator über Schwefelsäure ihr Krystallwasser. Die so getrockneten Krystalle sublimierten schon bei  $90^\circ$ , schmolzen zwischen  $165$ — $169^\circ$  und reagierten nur in konzentrierter Lösung gegen Lackmus schwach sauer.

Die Ausbeute an Hygrinsäuremethylester betrug 60—70% der theoretischen. Nach Zusatz von Silberpulver konnte eine merkliche Verbesserung der Ausbeute bei der Destillation nicht konstatiert werden.

Die bei der Destillation gebildeten, leicht flüchtigen Basen waren in Schwefelsäure aufgefangen worden. Durch Ausfällen mit Baryumchlorid und Trennung von den unorganischen Salzen wurden die salzsauren Salze der flüchtigen Basen erhalten. Durch Fällung mit Goldchlorid und Umkrystallisation wurde ein in federfahnenartigen Aggregaten krystallisierendes Chloraurat erhalten. Dieses schmolz erst über  $220^\circ$ , war in kaltem Wasser schwer, in warmem leicht löslich. Es gab beim Verbrennen keine Pyrrolreaktion. Das Golddoppelsalz war jenes des Trimethylamins.

0,1190 g Substanz : 0,0587 g Au.

$N(CH_3)_3HClAuCl_2$  berechnet: Au 49,44 %.

Gefunden: 49,34 %.

Das aus dem Goldsalz erhaltene salzsaure Salz krystallisierte in Nadeln, die an der Luft zerflossen. Es wurde vermutet, daß auch etwas N-Methylpyrrolidin gebildet worden war. Dieses hätte aber neben dem Trimethylamin wohl kaum beobachtet werden können, da sowohl die salzsauren Salze der beiden Verbindungen, wie auch deren Golddoppelsalze in ganz

ähnlicher Weise beschrieben werden. Das Goldsalz des N-Methylpyrrolidins dürfte bei der Umkrystallisation in der Mutterlauge geblieben sein.

Auf die Entstehung einer stickstofffreien Säure, welche einen Teil der bei der Verseifung des Hygrinsäuremethylesters gebildeten Hygrinsäure verhindert, Kupferhydroxyd aufzulösen und in hygrinsäures Kupfer überzugehen, deutet der Umstand, daß bei der Reinigung des rohen Kupfersalzes ein in Chloroform unlöslicher, schwach gelb gefärbter Rückstand blieb, der keine Fällung mit Goldchlorid gab, die Pyrrolreaktion aber noch deutlich zeigte und Hygrinsäure gebunden enthielt, wie aus folgendem zu entnehmen ist: Dieser Rückstand gab in saurer Lösung mit Phosphorwolframsäure gefällt, einen starken Niederschlag, der nach bekanntem Verfahren in ein salzsaures Salz übergeführt wurde, welches nach dem Aufstreichen auf Ton bei  $185^{\circ}$  schmolz und ein Goldsalz gab, das sich mit jenem der Hygrinsäure identisch erwies. Auch konnte aus dem Phosphorwolframsäureniederschlag das charakteristische Kupfersalz der Hygrinsäure dargestellt werden.

Eine Probe des Hygrinsäuremethylesters bei verschiedenen Temperaturintervallen, die zwischen  $160$ — $210^{\circ}$  lagen, im Einschlußrohr mehrere Stunden erhitzt, ließ keine Rückbildung von Stachydrin erkennen. Neben harzigen Produkten wurde ein Teil des angewandten Esters in Form von hygrinsäurem Kupfer wiedergewonnen.

Notiz über die physiologische Wirkung der Hygrinsäure und des Hygrinsäuremethylesters.

Es war nach zweierlei Richtung hin von Interesse, die physiologische Wirkung der Hygrinsäure und ihres, aus dem Stachydrin gewonnenen, Methylesters zu prüfen. Einmal sollte konstatiert werden, ob auch in der vom N-Methylpyrrolidin sich ableitenden Reihe von Verbindungen jene Gesetzmäßigkeit gilt, wonach die Giftigkeit einer Base durch den Eintritt der Carboxylgruppe entweder ganz aufgehoben oder stark herabgemindert wird und die Giftwirkung erst nach Verschuß der sauren Gruppe, also in den Estern, wieder anwächst.

Anderseits war es wünschenswert, die Wirkung der Hygrinsäure im Hinblick auf ihre Zwischenstellung zwischen den beiden nativen und ungiftigen Aminosäuren, der sekundären  $\alpha$ -Pyrrolidincarbonsäure ( $\alpha$ -Prolin) und dem quaternären Stachydrin, kennen zu lernen.

Das N-Methylpyrrolidin selbst, welches als Stammsubstanz einer ganzen Reihe wirksamer Alkaloide betrachtet werden kann, ist ein starkes Gift. Die Dämpfe verursachen heftige Kopfschmerzen und führten zu Erbrechen.<sup>1)</sup> Nach Tunnicliffe und Rosenheim<sup>2)</sup> wirkt es, ganz ähnlich dem Nikotin, kontrahierend auf die Blutgefäße. Die Salze machen «Nikotinstellung» bei Fröschen und hierauf vollständige Lähmung.

Eine in anderem Zusammenhang vorzunehmende Prüfung des physiologischen Verhaltens des N-Methylpyrrolidins ist vor kurzem von Löffler und Freytag<sup>3)</sup> angekündigt worden.

Für das Stachydrin ist konstatiert worden, daß es per os in Gaben von 1 g pro Tag beim Menschen keinerlei Wirkung hervorruft und aus dem Harn unverändert zum Teil wiedergewonnen werden kann.<sup>4)</sup>

Die Hygrinsäure und ihr Methylester zeigten das vermutete Verhalten. Wie Herr Prof. M. Cloëtta mir mitzuteilen die Freundlichkeit hatte, vermochten 0,1 g Hygrinsäure einem Frosche injiziert keine deutliche Wirkung hervorzurufen. Dagegen erwies sich der Hygrinsäuremethylester als giftig: er verursacht bei Fröschen Lähmungen.

---

<sup>1)</sup> Liebermann und Cybulski, Berichte d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXVIII, S. 582.

<sup>2)</sup> Zentralblatt f. Physiologie, Bd. XVI, S. 93.

<sup>3)</sup> Berichte d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XLII, S. 3430.

<sup>4)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. LXVII, S. 80.