

Über das offenkettige Tropin und einige seiner Homologen.

Von der

Eidgenössischen Technischen Hochschule
in Zürich

zur Erlangung der

Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften

genehmigte

Nr. 323.

Promotionsarbeit

vorgelegt von

Thadeus Reichstein

aus Zürich.

Referent: Herr Prof. Dr. H. Staudinger.

Korreferent: Herr Prof. Dr. R. Eder.

Weida i. Thür. 1924.

Druck von Thomas & Hubert
Spezialdruckerei für Dissertationen.

Leer - Vide - Empty

Meinem Vater.

Leer - Vide - Empty

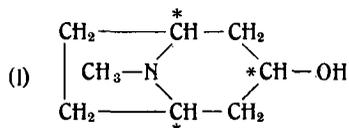
Die hier beschriebenen Arbeiten wurden in der Zeit von Januar bis Oktober 1921 im Laboratorium für allgemeine Chemie auf Veranlassung von Prof. Dr. H. Staudinger ausgeführt. Meinem verehrten Lehrer spreche ich für seine feinfühlende Anteilnahme meinen wärmsten Dank aus.

Leer - Vide - Empty

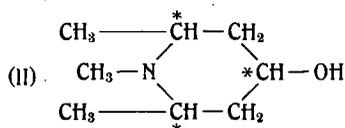
Theoretischer Teil.

Im hiesigen Institut wurden bereits mehrere synthetische Arbeiten ausgeführt, welche die Umwandlung von Allylprodukten in kompliziertere Körper zum Zwecke hatten¹. Der Allylrest bietet durch seine Doppelbindung die Möglichkeit leichter weiterer Umsetzungen. Häufig ist dabei der Gesichtspunkt der bequemen Überführbarkeit in Heteroringe leitend gewesen. Von den verschiedenen Ringen sind besonders der Pyrrolidin- und der Piperidinring zu erwähnen, welche leicht aus Allylderivaten zugänglich sind und deren Abkömmlinge sich oft durch starke physiologische Wirkung auszeichnen.

In vorliegender Arbeit ist, vom Allylbromid ausgehend, die Synthese des „offenkettigen Tropins“ (Formel II), wie wir unsere Base der Kürze halber nennen wollen, beschrieben. Inwieweit der Name berechtigt ist, vergleiche das Kapitel Stereochemie.



Tropin.



„Offenkettiges Tropin“
1, 2, 6-Trimethyl-4-Oxypiperidin.

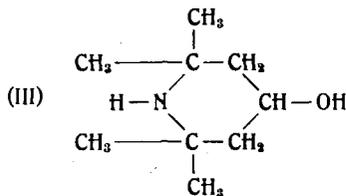
Den ersten Anstoß zu dieser Arbeit gaben einige vergebliche Versuche (Dissertation F. Müller), eine technisch brauchbare Synthese des Tropins selber zu finden. Diese Base kann zwar bereits auf drei verschiedene Methoden künstlich aufgebaut werden, doch ist es bisher nicht gelungen eine solche technisch durch-

¹ Vergleiche die Dissertationen F. Müller und P. Graf.

fürbar zu gestalten. Die erste, von Willstätter¹ herrührende Synthese, welche durch eine Reihe mühevoller Umwandlungen zum ersten Male die Konstitution des Tropins sicherstellte, ist selbstredend nicht darauf berechnet, technisch verwertet zu werden. Die sehr elegante Methode von Robinson² krankt an dem Übel, daß das nötige Ausgangsmaterial, der Succindialdehyd, heute noch nicht leicht genug zugänglich ist. Noch weniger dürfte, wegen der schlechten Ausbeute, die zweite Willstättersche Synthese³ praktisch ausführbar sein, welche vom Succindiessigester ausgeht.

Der Gedanke, das therapeutisch wichtige Tropin (die basische Komponente des Atropins, Homatropins usw.) mit seinem komplizierten Doppelringssystem durch einfachere Körper zu ersetzen, denen die wertvollen physiologischen Eigenschaften erhalten sind, ist nicht neu.

Von solchen Stoffen sind besonders die von Heintz⁴ entdeckten zyklischen Acetonbasen Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden, nachdem E. Fischer⁵ als erster auf den nahen Zusammenhang in den chemischen und physiologischen Eigenschaften von Tropin und Triacetonalkamin (Formel III) hinwies.



Triacetonalkamin
2, 2', 6, 6'-Tetramethyl-4-Oxypiperidin.

Die Reduktionsprodukte der zyklischen Acetonbasen, die schon früh als Derivate des 4-Oxypiperidins erkannt wurden,

¹ B. 34, 3163, 131 (1901); 33, 1170 (1900); A. 317, 204, 267, 307; 326, 1, 23.

² Soc. 111, 762, 816; C. 1918, 631, 841.

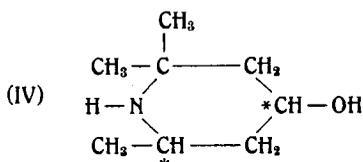
³ A. 422, 15 (1921); Dissertation Bommer, Zürich 1918.

⁴ A. 178, 305 (1875) und anderen Orts, besonders A. 198, 69 (1878).

⁵ B. 16, 1604 (1883).

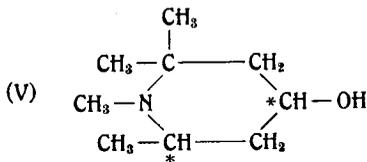
sind Homologe des offenkettigen Tropins. In geeignete Derivate übergeführt, haben sie sich teilweise als physiologisch sehr wirksam erwiesen und einige sind auch dauernd in die Therapie eingeführt worden (so z. B. die Eucaine¹, das Euphthalmin² usw.).

Die größte strukturelle Ähnlichkeit mit unserer Base hat wohl das Vinyl-diacetonalkamin von E. Fischer³ (Formel IV), welches von Harries⁴ sehr eingehend untersucht wurde, resp. sein N-Methyl-derivat⁵ (Formel V). In seinen Eigenschaften zeigt es aber auch eine weitgehende Analogie mit dem Tropin:



Vinyl-diacetonalkamin

2, 2', 6-Trimethyl-4-Oxypiperidin



N-Methylvinyl-diacetonalkamin

1, 2, 2', 6-Tetramethyl-4-Oxypiperidin.

Es war also im höchsten Grade wahrscheinlich, daß die von uns gesuchte, in Formel II dargestellte Base die gewünschten Eigenschaften haben müsse. Sie zeigt rein strukturell von den bekannten Homologen die größte Ähnlichkeit mit dem Tropin. Die pharmakologischen Eigenschaften der Derivate des Vinyl-diacetonalkamins, bei dem die Stickstoffbrücke nur einseitig an einem tertiären C-Atom haftet und auf der anderen Seite mit einem sekundären Kohlenstoff verbunden ist, sind wertvoller als diejenigen des Triacetonalkamins, bei dem der Ringschluß an zwei tertiären C-Atomen erfolgt. Es lag nahe anzunehmen, daß durch beiderseitig sekundäre Substitution, so wie sie auch im Tropin vorliegt, eine weitere Verbesserung zu erzielen sei.

¹ Eucain A. Merling, D. R. P. 90245 (Schering); Eucain B, A. 417, 175, D. R. P. 90069 und 97676 (Schering); Parson, J. Am. Soc. 23, 885—93; C. 1902, 478.

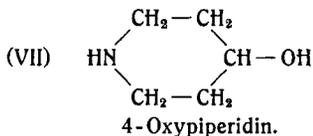
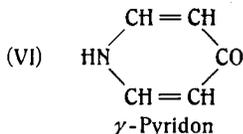
² Harries, A. 296, 333 (1897); ff. B. 31, 665 (1898); A. 417, 174 (1918), D. R. P. 95620 (Schering).

³ B. 16, 2237 (1883); 17, 1794, 1797 (1884).

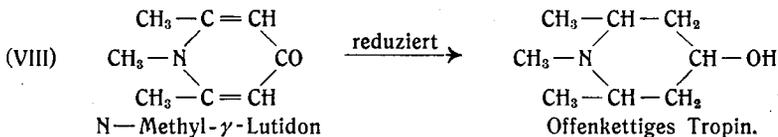
⁴ B. 29, 521, 2730 (1886); A. 294, 336 (1886); 296, 331 (1887); 417, 173 (1918).

⁵ A. 296, 336, 340 (1887); 417, 178 (1918).

Nachdem später noch einige andere Homologe¹ dargestellt wurden, fand Bruno Emmert und Wilhelm Dorn² den Grundkörper der ganzen Gruppe, das 4-Oxypiperidin selber (Formel VII), das gleichzeitig auch von E. Königs und L. Neumann³ entdeckt wurde. Dieses ist durch Reduktion von γ -Pyridon (Formel VI) mit Natrium und Alkohol erhalten worden.



In jüngster Zeit stellte Emmert nach derselben Methode auch das offenkettige Tropin her⁴, sowie andere Homologe⁵, wobei er angibt, daß die Reduktion auch mit Wasserstoff und Platin erzielt werden kann. Da jedoch, außer für den oben genannten Stammkörper,



keine Angaben über Konstanten (außer dem Siedepunkt) oder Derivate gemacht sind, so läßt sich nicht entscheiden, ob der erhaltene Körper mit unserem offenkettigen Tropin identisch oder etwa stereoisomer ist. Vorauszusehen wäre allerdings, daß er unserer β -Base entsprechen müßte, falls überhaupt ein einheitlicher Körper vorliegt, was nicht ohne weiteres klar ist, da nach der Patentbeschreibung ein Öl vorzuliegen scheint. Dieses kann natürlich Stereoisomere enthalten. Es ist ferner angegeben, daß

¹ Zum Beispiel Harries Valerdiacetonalkamin, A. 417, 125 (1918). Andere Basen aus Methyläthylketon usw.

² B. 48, 687 (1915); D. R. P. 292456.

³ B. 48, 956 (1915).

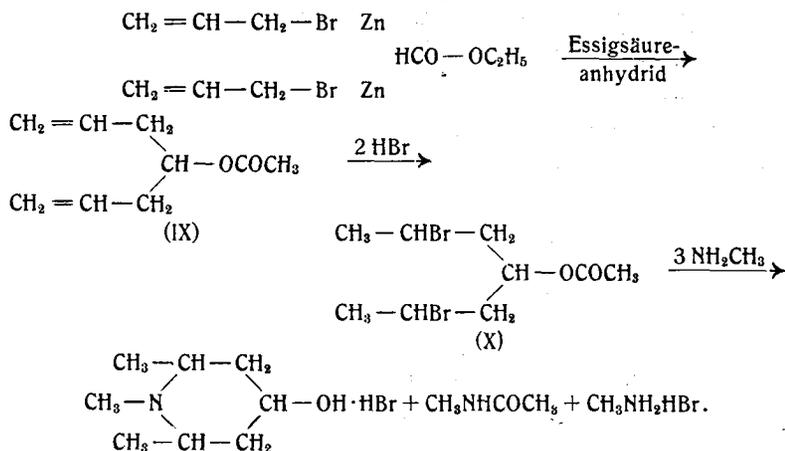
⁴ Zusatz D. R. P. 292871, ref. C. 1916, II, 116.

⁵ D. R. P. 292456, ref. C. II, 41, 1916; D. R. P. 292846, ref. C. 1916, II, 116.

sich durch Veresterung Lokalanästhetika und Mydriatika gewinnen lassen¹.

Der von uns zur Synthese eingeschlagene Weg, der auch recht glatt zum Ziele führte, war folgender:

Zunächst wurde durch Umsetzung von zwei Mol Allylbromid mit einem Mol Ameisensäureester und zwei Mol Zink das von Sayzeff² beschriebene Diallylcarbinol hergestellt. Es wurden hier zur Bereitung größerer Mengen dieses Körpers zunächst günstige Versuchsbedingungen aufgesucht, da nach Sayzeffs Rezept, der mit Allyljodid arbeitet, bei Verwendung von Bromid nur ganz minimale Ausbeuten erzielt werden konnten. Um die Hydroxylgruppe des Carbinols vor dem nachherigen Angriff des Bromwasserstoffs zu schützen, wurde sie acetyliert. Zur Gewinnung dieses ebenfalls bekannten Diallylcarbinolacetates³ (Formel IX) erwies es sich als vorteilhaft, das freie Carbinol gar nicht zu isolieren, sondern durch Zersetzen seiner Zinkverbindung mit Essigsäureanhydrid den gesuchten Körper in einer Operation in einer Ausbeute von über 80% zu gewinnen.



¹ Inzwischen ist, gemeinsam mit Herrn cand. chem. J. W. Coenen, die Identität des aus N-Methyl- γ -Lutidon mit Na und Alkohol erhaltenen Körpers mit unserer β -Form sichergestellt worden

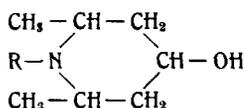
² A. 185, 129, 148 (1877).

³ A. 185, 136.

An dieses Acetat werden zwei Mol Bromwasserstoff angelagert, was bei den im experimentellen Teil beschriebenen Bedingungen quantitativ erfolgt. Das so erhaltene 2,6-Dibrom-Heptan-4-ol-acetat (Formel X) ist der Hauptsache nach ein Gemisch von Isomeren, neben Stereoisomeren (vergleiche besonderes Kapitel) mögen darin eventl. noch Strukturisomere¹ vorhanden sein. Es stellt ein Öl dar, das durch Fraktionierung in nur annähernd analysenreinen Zustand zu bringen war. (Die Vakuumdestillation ist stets von einer geringen Zersetzung begleitet.) Durch Ausfrieren in Petrolätherlösung konnte jedoch daraus eine einheitliche feste Form isoliert werden (die α -Form), welche zu weiteren Umsetzungen benutzt wurde und so z. B. mit Methylamin die feste α -Base vom F. 90° lieferte, während das flüssige Gemisch nur flüssige Basengemische ergab, welche nicht analysenrein hergestellt wurden. Die feste Form konnte in einer Maximalausbeute von 24% der Theorie erhalten werden.

Wird das obige Dibromheptanolacetat mit Methylamin umgesetzt, so bildet sich, unter gleichzeitiger Verseifung der Acetylgruppe, der gesuchte Körper, wobei eine Ausbeute von ca. 50% jedoch nie überschritten wurde.

Verwendet man an Stelle von Methylamin andere primäre Amine oder Ammoniak, so erhält man am Stickstoff homologe Basen von der allgemeinen Formel:



Hergestellt wurden die Basen, bei denen R die folgenden Radikale bedeutet H; $-\text{CH}_3$; $-\text{C}_2\text{H}_5$; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$; $-\text{C}_6\text{H}_5$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

¹ Daß das Brom vorwiegend in 2,6-Stellung geht, ist aus Analogiegründen sicher zu erwarten. Bewiesen wurde die Stellung bei der α -Form durch die Identität der daraus, über die α -Base, darstellbaren β -Base mit der aus N-Methyl- γ -Lutidon gewonnenen.

Charakteristische physiologische Wirkungen von Tropin und 4-Oxypiperidin-Derivaten.

Die freien Alkamine wirken physiologisch nur schwach, d. h. in großen Dosen und werden als solche auch nicht verwendet. Sehr wirksame Produkte erhält man durch Veresterung des alkoholischen Hydroxyls.

Mit Benzoesäure (und anderen aromatischen Säuren) erhält man aus sämtlichen untersuchten, zu dieser Klasse gehörigen Basen, Körper, die ausgesprochene Cocainwirkung haben, d. h. durch elektive Lähmung der peripheren sensiblen Nerven Lokalanästhesie erzeugen. Bei Basen, die in zwei Stereoisomeren bekannt sind, wie z. B. Tropin und ps-Tropin, wirken die Benzoesäureester in den untersuchten Fällen etwa gleich stark, so also das Benzoyl-Tropein und das Benzoyl-ps-Tropein¹ (Tropacocain). Auch kann die basische Komponente weiter in hohem Grade variiert werden, ohne daß die Wirkung verloren ginge, wovon bei der Herstellung der neueren Lokalanästhetika ausgiebig Gebrauch gemacht wurde.

Weit spezifischer ist die Atropinwirkung, welche besonders der Tropasäure- und Mandelsäureester² des Tropins und einiger weniger Alkamine zeigen. Diese Wirkung beruht auf der Lähmung von parasympathischen Nervenendigungen und kann besonders am Auge studiert werden, wo sie sich durch die, auf Lähmung des Oculomotorius beruhende Mydriasis äußert. Es bedingt diese Wirkung auf das Auge zugleich eine der wichtigsten Anwendungen des Atropins und seiner Ersatzprodukte.

Für diese Wirkung ist es sehr charakteristisch, daß, falls ein solches Alkamin in zwei stereoisomeren Formen auftreten kann, in den untersuchten Fällen nur die eine Form (die gegen Alkali labile Form) wirksam ist. So wirkt z. B. der Mandelsäureester des Tropins, das „Homatropin“³, sehr stark, der entsprechende

¹ Morgenroth, Ber. d. deutsch. pharm. Ges. 29, 233 (1919); vergleiche dagegen A. 417, 174 und C. 1898, II, 693.

² Die OH-Gruppe kann acetyliert oder durch Halogen ersetzt werden.

³ D. R. P. 95853.

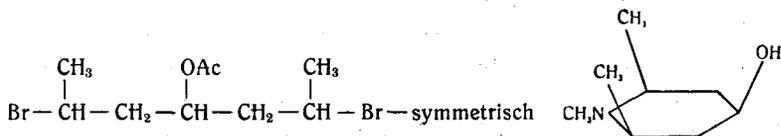
Ester des ps-Tropins aber gar nicht¹. Ebenso verhalten sich die Harries'schen Basen², von denen der Mandelsäureester der wirksamen Form eine Zeitlang als „Euphthalmin“³ in die Therapie eingeführt wurde. Bei analog gebauten Körpern, die aber kein asymmetrisches C-Atom enthalten, wie z. B. das Triacetonalkamin, also auch nicht in Stereoisomeren auftreten können, besitzt der Mandelsäureester zwar auch mydriatische Eigenschaften, dieselben sind aber sehr abgeschwächt⁴.

Die von uns hergestellten Basen gaben, soweit untersucht, sämtlich stark lokalanästhetisch wirksame Benzoessäureester, während ein mydriatisch wirksamer Mandelsäureester nicht hergestellt werden konnte. Hierauf und auf den sich daraus ergebenden Widerspruch mit den chemischen Eigenschaften ist im folgenden Kapitel noch näher eingegangen.

Stereochemie des offenkettigen Tropins.

Das offenkettige Tropin besitzt an den mit * bezeichneten Stellen (Formel II) drei asymmetrische C-Atome und müßte theoretisch in drei stereoisomeren Modifikationen vorkommen, von denen eine noch asymmetrisch gebaut und daher in optische Antipoden spaltbar sein müßte. Dieselben drei C-Atome besitzt schon das Dibromheptanolacetat, welches' also auch in in drei Formen zu erwarten ist. Die beiden Körper entsprechen einander vollkommen, und die einzelnen Formen des einen stehen auch in genetischem Zusammenhang zu denen des anderen.

Die Konfigurationen erläutern folgende Raumbilder:

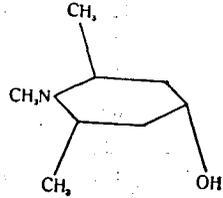
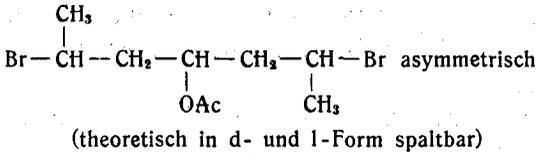
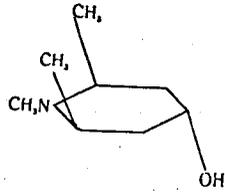
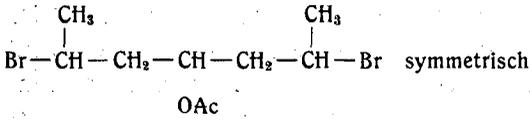


¹ Liebermann und Limpach, Ber. 25, 927.

² A. 296, 337 (1897).

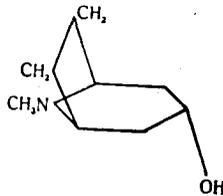
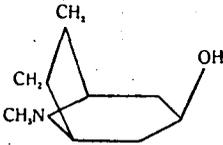
³ Vergleiche Anmerkung 2, Seite 9.

⁴ Fränkel, 5. Auflage, Seite 391, 358—361.



Von den verschiedenen Körpern ist beim Dibromheptanolacetat nur eine einheitliche Form (die α -Form) isoliert worden. Deren Konfiguration ließe sich sofort angeben, falls diejenige der daraus entstehenden Base einwandfrei festgestellt wäre; sicher ist nur, daß es sich um eine der symmetrischen Formen handelt. Von den drei Basen sind zwei Formen¹ einheitlich hergestellt worden. Nach der Oxydation derselben zu schließen, wo in beiden Fällen dasselbe Amidoketon entsteht, handelt es sich um die symmetrischen Formen.

Aus den Arbeiten von Willstätter wissen wir, daß der Strukturformel des Tropins (Formel I) zwei Körper entsprechen, das Tropin und das ps-Tropin, welche stereoisomer² sind und sich durch verschiedene Stellung der OH-Gruppe voneinander unterscheiden. Es bleibt hierbei unentschieden, welcher Base die cis- und welcher die trans-Form zuerkannt werden muß:

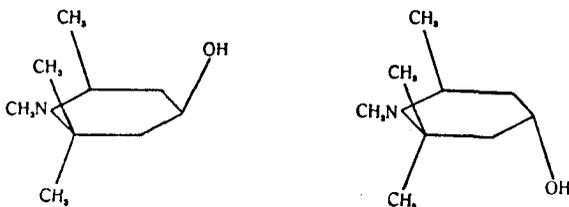


¹ Es sind inzwischen alle drei Formen bekannt, vergleiche Anmerkung Seite 18.

² B. 29, 938 (1896).

Die Ausbildung der dritten Form, welche nach der Lage der drei asymmetrischen C-Atome sonst noch zu erwarten wäre, wird durch die Brückenbindung verhindert. Wir haben hier also ähnliche Verhältnisse wie in der Camphergruppe¹. (In der Skizze ist der Einfachheit halber der Piperidinring als in einer Ebene liegend gezeichnet, in Wirklichkeit wird keiner der Ringe eben, sondern die Anordnung des ganzen Moleküls als in drei Ebenen liegend gedacht werden müssen.)

Bei dem Vinylacetonalkamin und ebenfalls bei seinem N-Methylhomologen fand Harries ebenfalls je zwei Stereoisomere, welche er als α - und β -Form unterschied. Da hier nur zwei asymmetrische C-Atome vorhanden sind, so ist die theoretisch mögliche Zahl erreicht.



Bei diesen verschiedenen Verbindungspaaren läßt sich jeweils die tiefer siedende Form in die etwas höher siedende durch Kochen mit 10%igem Natrium-Amylat umlagern². Die alkalilabile Form liefert einen mydriatisch stark wirksamen Mandelsäureester, während der Ester derselben Säure bei der alkalistabilen Form keine mydriatische Wirkung zeigt.

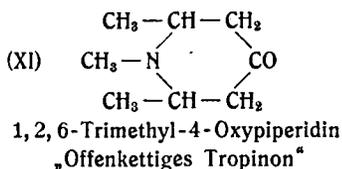
Bei der Untersuchung unserer α -Base zeigt es sich nun, daß sie sich durch 30 stündiges Kochen mit Na-Amylat glatt in eine stereoisomere flüssige β -Base überführen läßt, welche durch zahlreiche Derivate als einheitlich und von der α -Form verschieden charakterisiert wurde.

Unsere α -Base ist also alkalilabil und in dieser Beziehung die „tropinähnliche Form“. Da nun aber der aus ihr hergestellte Mandelsäureester sich am Kaninchenauge als völlig unwirksam erwies, so fehlt ihr das zweite Charakteristikum.

¹ Willstätter und Bommer, A. 422, 19 (1921).

² Willstätter, B. 29, 944 (1886); Harries, A. 296 (1897).

Es blieb nun übrig anzunehmen, daß die dritte bisher noch unbekannte γ -Form beide Eigenschaften in sich vereinigt haben möchte, doch ergab sich hierbei ein neuer Widerspruch. Wenn nämlich die unbekanntete γ -Form „tropinähnlich“ und damit symmetrisch gebaut wäre, so müßte entweder die α -Form oder die β -Form asymmetrisch sein. Die beiden bekannten Formen müßten sich also durch verschiedene Stellung der Methylgruppen und nicht nur durch die Stellung der Hydroxylgruppe voneinander unterscheiden. Das letzte kann nun leicht entschieden werden durch die Oxydation zum Amidoketon (Formel XI), da hierdurch die Asymmetrie des C-Atomes,



welches das Hydroxyl trägt, aufgehoben wird. Es müßten also durch Oxydation der α -Base einerseits und der β -Base andererseits zwei verschiedene raumisomere Ketone entstehen.

Um dies zu erreichen, wurden also beide Alkamine zu den flüssigen Ketonen oxydiert und diese als Oxime charakterisiert. Dabei zeigte es sich, daß wider Erwarten beide Oxime identisch waren. Obwohl durch diese Oxydation es als höchst wahrscheinlich erscheint, daß unsere Basen symmetrisch gebaut sind und sich nur durch die Stellung der Hydroxylgruppe voneinander unterscheiden, so soll ihr doch keine unbedingte Beweiskraft zugesprochen werden, denn es ist nicht ausgeschlossen, daß während der Oxydation, welche nur in sehr starker Schwefelsäure (von 40 Volumenprozent) glatt vor sich geht, Umlagerung eintreten kann.

Da es nicht im Rahmen dieser Arbeit lag, die genauen räumlichen Verhältnisse weiter zu untersuchen, wobei eventl. Spaltungsversuche in optisch-aktive Komponenten bei positivem Ausfall die sichersten Schlüsse zugelassen hätten, so soll es vor der Hand dahingestellt sein, ob die noch unbekanntete γ -Form

etwa tropinähnlich ist, oder ob unsere Base, im Gegensatz zu ihren um ein oder zwei Methylgruppen reicheren Homologen und dem um eine Ringbindung reicheren Tropin, in keiner Konfiguration mydriatisch wirksame Mandelsäureester zu bilden imstande ist. Es soll daher der Name „offenkettiges Tropin“ vorläufig nur die Analogie der Struktur andeuten.

Anmerkung: Es ist nun inzwischen in Gemeinschaft mit Herrn cand. chem. J. W. Coenen zunächst die Identität des aus dem α -Alkamin einerseits und aus der β -Form andererseits hergestellten Ketoximins sichergestellt worden (wurde α , β -Oxim genannt, um den Zusammenhang mit den zugehörigen Alkaminen zu bezeichnen). Ferner konnte ein Stereoisomeres, das γ -Oxim, in reiner Form hergestellt werden und zwar nach der Methode von Petrenko-Krischenko aus Acetondicarbonsäure, Acetaldehyd und Methylamin. Es entstand neben wenig anderen Produkten in sehr guter Ausbeute ein Gemisch (zweier) stereoisomerer Ketone. Aus dem daraus hergestellten Oximgemisch (F. ca. 50—60°) konnte der neue Körper über sein Chlorhydrat (F. 219° unter Zersetzung) rein abgeschieden werden. Er schmilzt scharf bei 94,5—95,5° und gibt mit dem etwa gleichhoch schmelzenden α , β -Oxim gemischt eine starke Depression. Die nächste Aufgabe, durch passende Reduktion daraus das gesuchte γ -Alkamin herzustellen, konnte noch nicht in Angriff genommen werden.

Hingegen ist es Herrn Dr. Seidel im hiesigen Institut gelungen, diesen Körper zu isolieren. Er benutzte dazu die Mutterlaugen des Dibromheptanolacetates, aus dem die feste α -Form möglichst vollständig durch Ausfrieren entfernt war. Nach Umsetzung mit Methylamin und der üblichen Aufarbeitung konnte aus dem flüssigen Basengemisch mit alkoholischer Salzsäure ein einheitliches Chlorhydrat isoliert werden (F. 183—184°). Dieses lieferte die neue γ -Form vom F. 71—72°. Aus diesem Körper läßt sich durch Oxydation sofort reines γ -Oxim gewinnen. Hierdurch ist bewiesen, daß während der Oxydation keine Umlagerung eintritt, daß somit α - und β -Alkamin symmetrisch gebaut sind. Die α -Form entspricht dem alkalilabilen Tropin, die β -Form dem ps-Tropin. Die γ -Form besitzt asymmetrische Konfigurationen.

Die merkwürdige Tatsache, daß der Mandelsäureester der α -Form keine mydriatische Wirkung hat, ist vorläufig als solche hinzunehmen, sollte aber noch genauer untersucht werden. Besonders merkwürdig erscheint, daß der Mandelsäureester der neuen γ -Form (F. 107—109°) diese Wirkung besitzt (in 7%iger Lösung als Chlorhydrat an Kaninchen geprüft). Zur endgültigen Klärung müßte wohl noch eine genaue quantitative Kontrolle der physiologischen Eigenschaften erfolgen. Auch das Verhalten des γ -Alkamins gegen Na-Amylat müßte geprüft werden.

Nach Grignard zuerst die Mg- oder Zn-Allylverbindung herzustellen geht bekanntlich nicht¹, da das Halogen des Allylbromids so reaktionsfähig ist, daß es sofort mit dem sicherlich entstehenden C_3H_5MgBr zusammentritt unter Bildung von Diallyl². Es muß also Allylbromid und Ameisensäureester gleichzeitig in Reaktion gebracht werden³.

Die gewünschte Verbesserung der Ausbeute konnte, wie vorauszusehen war, durch Verwendung von Lösungsmitteln erzielt werden. Folgende kleine Tabelle gibt die angewandten Bedingungen mit den erhaltenen Ausbeuten:

| Lösungsmittel | Metall | Temperatur | Ausbeute | Reaktionsverlauf Nebenprodukte |
|----------------|--------|----------------------------|----------|--|
| Keine Lösung | Zn | Eiskühlung | 4,5 % | Nach Vorschrift für Jodid. Sehr unregelmäßig (viel Diallyl, viel Harz). |
| Benzol | Zn | Eiskühlung | 44,0 % | Sehr unregelmäßig. Stoßweise. Wenig Diallyl, viel hochmolekulare Körper und Harze. |
| Äther | Zn | Eiskühlung | 53,6 % | Gleichmäßige Reaktion. Wenig Nebenprodukte. |
| Äther | Mg | Eiskühlung | 41,0 % | Wie oben, aber etwas mehr Diallyl. |
| Äther | Zn | Keine Kühlung, also 35° | 84,8 % | Sehr gleichmäßige Reaktion. Fast keine Nebenprodukte. |

Wir geben hier nur die endgültige beste Vorschrift:

Ansatz: 740 g Allylbromid (6 Mol) rein fraktioniert⁴ und 220 g Ameisensäureäthylester (3 Mol), neutral, trocken, werden in

¹ Vergleiche dagegen Rupe, B. 49, 36 (1916) (? ?).

² Grignard, Ann. chim. phys. [7] 1901, 450; vergleiche J. Meisenheimer und J. Caspar, B. 54, 2687 (1921); H. Staudinger, W. Kreis und W. Schilt, Helv. 5, 743 (1922).

³ Jaworski, Journ. Russ. phys. chem. Ges. 40, 782—87, ref. C. 1908, II, 1412.

⁴ Größere Mengen Allylbromid wurden uns von der „Gesellschaft für chemische Industrie Basel“ zur Verfügung gestellt, wofür ihr auch hier bestens gedankt werden soll.

800 ccm absolutem Äther gelöst und auf 400 g (6 Mol) gutgetrocknete Zinkspäne (in einem Bromierungskolben von 5 Liter Inhalt mit Rückflußkühler) auftropfen gelassen. Zur Einleitung der Reaktion gibt man ein Körnchen Jod hinzu und erwärmt wenn nötig vorsichtig, bis unter Aufschäumen die Umsetzung beginnt. Das Gemisch bleibt in konstantem Sieden und man reguliert den Zufluß auf etwa 3—4 Tropfen in der Sekunde, wobei der kondensierte Äther etwa in demselben Tempo aus dem Rückflußkühler zurücktropft. Nachdem alles zugegeben ist, bleibt das Ganze etwa noch eine Stunde stehen und wird dann sofort noch etwa zwei Stunden lang auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt, wodurch das Zink bis auf wenige Gramm (ein kleiner Überschuß wurde verwendet) in Lösung geht.

Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt auf Eis gegossen, die ausfallenden Zinksalze durch Zugabe von Salzsäure in Lösung gebracht und die ätherische Schicht im Scheidetrichter gehörig mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Abdestillieren des Äthers folgt zweckmäßig eine Wasserdampfdestillation und nach dem Trocknen mit Pottasche (es kann auch CaCl_2 ohne Schaden verwendet werden) wird im Vakuum rektifiziert. (Aus dem Kondenswasser der Wasserdampfdestillation läßt sich noch eine kleine Menge durch Aussalzen mit Pottasche gewinnen.)

Kp. (12 mm) 49—50°.

Ausbeute: 285 g = 84,8% der Theorie.

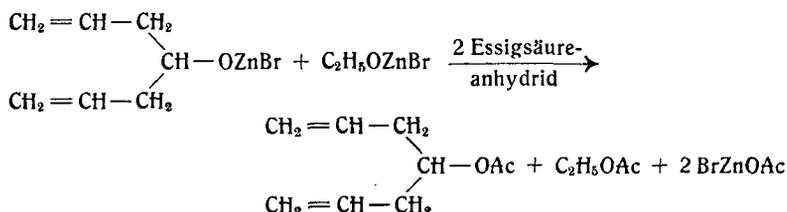
Für gewöhnlich kann die Wasserdampfdestillation auch fortgelassen werden. Diallyl entsteht nur spurenweise. Höhermolekulare Körper und Harze sehr wenig, ca. 3—5 g.

Diallylcarbinolacetat¹.

Dieses Produkt kann durch Acetylieren des Carbinols mit Essigsäureanhydrid erhalten werden, am besten unter Zusatz von etwas Bromwasserstoff-Eisessig oder konz. H_2SO_4 .

¹ A. 185, 136 (1877).

Glatter und von viel schärferem Siedepunkt erhält man es nach einer von Houben¹ stammenden Methode, die wenig bekannt ist und die sich speziell auch für die schwer acetylierbaren tertiären Alkohole eignet. Er empfiehlt die —OMgHlg-Verbindung des betreffenden Alkoholes mit Essigsäureanhydrid zu behandeln. In unserem Falle, wo die —OZnBr-Verbindung als Zwischenprodukt auftritt, ist diese nur anstatt mit Wasser (wodurch das Carbinol entsteht) mit Essigsäureanhydrid zu zersetzen, um den Ester quantitativ zu erhalten.



Man braucht also 2 Mol Essigsäureanhydrid.

Ansatz: Derselbe wie oben. Das erkaltete und mit Kältemischung gut gekühlte Reaktionsgemisch wird statt auf Eis zu gießen in 670 g Essigsäureanhydrid unter Eiskochsalzkühlung langsam eingegossen (nicht umgekehrt). Nach einstündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur wird mit Eis und viel Wasser zersetzt und im Scheidetrichter gründlich ausgewaschen. Die ätherische Schicht wird mit CaCl₂ getrocknet und nach dem Abdestillieren des Äthers und entstandenen Essigesters im Vakuum destilliert.

Kp. (12 mm) 52—61°.

Ausbeute: 392 g = 83% der Theorie.

Das Produkt enthält noch kleine Mengen Essigsäureanhydrid, welche aber keinen schädlichen Einfluß auf die weiteren Reaktionen haben.

Will man ein analysenreines Produkt, so wird dieses oder die ätherische Rohlösung ca. 15 Minuten mit kalter verdünnter

¹ B. 39, 1738 (1906); auch Henry, Bull. Acad. roy. Belg. 1907, 285, ref. C. 1907, II, 584; D. R. P. 162863; Friedl. VIII, 1263.

Sodalösung sehr stark geschüttelt. Nach dem Trocknen wird im Vakuum destilliert.

Kp. (12 mm) scharf 57—58°.

Verbrennung:

0,1393 g Substanz gaben 0,3560 g CO₂, 0,1161 g HOH.

Berechnet für C₉H₁₄O₂: 69,7 % C 9,15 % H.

Gefunden: 70,1 9,26

Der Ester stellt ein farbloses leichtbewegliches Öl dar von angenehmem Geruch, der an den des Carbinols erinnert aber deutlich davon verschieden ist.

2, 6 - Dibromheptan - 4 - ol - acetat (Diallylcarbinolacetat - Dihydrobromid).

Feste Modifikation, F. 62—64°.

Ansatz: 150 g Acetat und 670 g HBr-Eisessiglösung (30% ig). Beide Teile werden gemischt und in einer gewöhnlichen Glasstöpselflasche mit gutem Schliff zugebunden. 2 Stunden lang in einem Wasserbad von 50° auf 60° erwärmt. Der tiefgrün gefärbte Inhalt wird nach dem Erkalten in einem geräumigen Glastopf von 5 Liter Inhalt gegossen, in welchem sich ca. 600 g fein zerschlagenes Eis befinden, hierauf mit 2 Liter Wasser versetzt und gehörig durchgerührt, wobei ein schweres Öl zu Boden sinkt, das stark mit Kristallen durchsetzt ist. Das Waschwasser wird in einem Scheidetrichter abdekantiert und mit 200 ccm tiefsiedendem Petroläther durchgeschüttelt zur Gewinnung von mitgerissenem Öl und hierauf abgetrennt. Das im Diazotiertopf befindliche Öl wird noch fünfmal mit je 2 Liter Wasser nachgewaschen und diese Waschwässer immer mit demselben Petroläther, der sich im Scheidetrichter befindet, von mitgerissenem Öl befreit. Hierauf wird die Hauptmenge des Öles selbst in den Petroläther gegossen, wobei ein sandiger Niederschlag zu Boden fällt. Der Topf wird noch mit kleinen Portionen, insgesamt 100 ccm, tiefsiedendem Petroläther nachgespült. Sodann wird vorsichtig warmes Wasser von etwa 50° zugegeben, bis sich beim Um-

schwenken die Kristallmasse in Petroläther gelöst hat. Es wird abgetrennt, kurz mit Chlorcalcium oder Natriumsulfat getrocknet und nach dem Filtrieren durch mehrstündiges Einstellen in eine gute Kältemischung die α -Modifikation ausgefroren (am besten in einem Rundkolben vorzunehmen). Die Kältemischung wird mehrere Male erneuert, hierauf die flüssige Lösung abgegossen und die an den Wänden fest anhaftende Kristallkruste mit 50 ccm stark gekühltem Petroläther nachgewaschen. Es wird hierauf aus mittlerem Petroläther (Kp. 50—65°) umkristallisiert, wobei gegen Schluß in einer Kältemischung noch erhebliche Mengen ausfrieren (die Mutterlaugen verwendet man zweckmäßig zur Aufarbeitung einer neuen Portion). Das Nachwaschen der abgenutzten Kristalle hat stets mit stark gekühltem tiefsiedenden Petroläther zu erfolgen.

F. 61—63°. Ausbeute: 146 g = 23% der Theorie.

Das Produkt ist schwach grau gefärbt. Will man ein völlig weißes Produkt, so muß dieses im Vakuum destilliert werden, wobei man jedoch nur kleine Mengen nehmen darf, am besten nicht über 10 g, da sonst, sogar im Hochvakuum, Zersetzung oder Umlagerung eintritt und ein Teil nach der Destillation ölig bleibt. Nach der Vakuumdestillation ist aus Petroläther umzukristallisieren. Rein weiße Kristalle, fast geruchlos, luftbeständig.

F. 62—64°; Kp. (12 mm) 143—145°, (0,2 mm) 101—102°.

Analyse: Zur Brombestimmung wurde nach Stepanoff¹ mit Natrium und Alkohol aufgeschlossen und die alkoholische Lösung, nach dem Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit Salpetersäure, direkt mit Silbernitrat, nach W. D. Treadwell², elektrometrisch titriert, unter Verwendung eines empfindlichen Millivoltmeters als Nullinstrument.

0,3798 g Substanz verbrauchten 24,2 ccm $\text{AgNO}_3 \frac{n}{10}$ (F. = 1,000).

0,2121 g Substanz gaben 0,2663 g CO_2 , 0,1003 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Br}_2$ (316): 34,2% C 5,11% H 50,7% Br.

Gefunden: 34,2 5,26 50,9

¹ B. 39, 4056 (1906).

² Helv. 2, 680 (1919).

Flüssiger Rest.

Die über Natriumsulfat getrockneten Mutterlaugen wurden durch Destillation von Petroläther befreit und hierauf im Vakuum destilliert.

| | |
|-----------------------------|-----------------------|
| Vorlauf bis 136° | ca. 1 g, |
| Fraktion 136—143° | 15 g, Druck 12 mm Hg, |
| Fraktion 143—148° | 45 g. |

Die höchstsiedende Fraktion wurde nochmals destilliert und daraus die beiden Teile abgetrennt.

- a) 143—144° sehr schwach gelbliches dickflüssiges Öl,
- b) 146—147° gelbes dickflüssiges Öl.

Analysen:

| | | | |
|-----------------------------------|--|-------------------|-----------|
| a) 0,3190 g Substanz verbrauchten | 19,33 ccm $\text{AgNO}_3 \frac{n}{10}$ | | 48,4 % Br |
| 0,3108 „ „ „ | 18,78 „ „ | | 48,4 |
| b) 0,3190 g Substanz verbrauchten | 22,85 ccm AgNO_3 | | 49,3 % Br |
| 0,3342 „ „ „ | 20,72 „ „ | | 49,6 |
| c) 0,1678 g Substanz gaben | 0,2136 g CO_2 , 0,0812 g HOH | 34,9 % C 5,39 % H | |
| 0,2183 „ „ „ | 0,2782 „ „ 0,1038 „ „ | 34,7 5,28 | |

Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Br}_2$: 34,2 % C 5,11 % H 50,7 % Br.

Das Öl stellt also, im großen und ganzen, ein Isomeres (sicherlich ein Gemisch) obigen festen Körpers dar. Kühlt man die Petrolätherlösung sehr stark ab, mit CO_2 -Äther, so fällt in der Regel alles ölig aus, durch sehr langsames Kühlen und Kratzen kann oft auch eine starke, kristalline Ausscheidung hervorgerufen werden, welche abgenutzt aber bei gewöhnlicher Temperatur sofort zerfließt.

Das Produkt wurde vorläufig nicht weiter untersucht, da es sich zeigte, daß die daraus hergestellten Basen Gemische von Isomeren sind.

Diallylcarbinol-Benzoat.

22,4 g Diallylcarbinol werden in ca. 80 g absolutem Pyridin gelöst und unter Umschwenkung und guter Kühlung 29 g Benzoylchlorid zugetropft. Es wird über Nacht stehengelassen, dann auf verdünnte HCl und Eis geschüttet und getrennt. Das Öl wird in Äther aufgenommen, zuerst erschöpfend mit HCl, dann mit Wasser, schließlich mit Soda und wieder mit Wasser gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet und im Vakuum destilliert.

Der bei 12 mm Druck bis 160° übergehende Teil wird nochmals fraktioniert, der Rest ist Benzosäureanhydrid. Die abgetrennte Hauptmenge, welche bei $135\text{—}143^\circ$ siedet, wird nochmals destilliert und die Mitte zur Analyse verwendet.

Kp. sehr konstant $138,5^\circ$, Ölbad 185° .

Druck 12 mm.

Ausbeute: 25 g reines Produkt = 58 %.

Verbrennung:

0,1198 g Substanz gaben 0,3411 g CO_2 , 0,0826 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 77,8 % C 7,46 % H.

Gefunden: 77,8 7,65

Der Ester ist eine farblose, fast geruchlose Flüssigkeit und zeigt $n_D^{20} = 1,51055$ (8 Tage alt).

2,6-Dibromheptan-4-ol-benzoat.

Ansatz: 43 g Benzoat werden mit 120 g HBr-Eisessiglösung (30%ig) in einer Druckflasche im Wasserbad einige Stunden auf 70° erwärmt. Aufgearbeitet wird mit Äther, Wasser und Soda und das neutrale Produkt im Hochvakuum destilliert. Vorlauf bis 160° , Hauptfraktion ca. 160° , Druck 0,15 mm. Ein Teil des Destillates erstarrt kristallinisch, erweist sich jedoch als Benzoesäure. Das Destillat wird daher gut mit Soda gewaschen und erneut im Hochvakuum destilliert.

- I. $70\text{—}149^\circ$: $70\text{—}80^\circ$ ca. 2 g; $80\text{—}110^\circ$ nichts; $110\text{—}149^\circ$ ca. 2 g;
- II. $149\text{—}155^\circ$: ca. 2 g.
- III. $155\text{—}154^\circ$: sehr konstant, 30 g.

Brombestimmung in Fraktion III

(nach Stepanoff aufgeschlossen und elektrometrisch titriert):

0,3516 g Substanz verbrauchten 17,25 ccm AgNO_3 .

Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Br}_2$: 42,3 % Br.

Gefunden: 39,3

Es wurde versucht durch Fraktionierung bei gewöhnlichem Vakuum ein analysenreines Produkt zu erhalten ohne ein besseres Resultat.

Eine feste Modifikation zu isolieren gelang nicht, weder durch Ausfrieren in Substanz noch in verschiedenen Lösungsmitteln. Wir begnügten uns daher für weitere Umsetzungen mit dem nur annähernd stimmenden Produkt¹.

**1, 2, 6-Trimethyl-4-Oxypiperidin (offenkettiges Tropin),
 α -Form.**

40 g α -Dibromheptanolacetat werden in ein möglichst weites Bombenrohr eingefüllt. Nach Zugabe von 20 ccm absolutem Toluol (dieses eignet sich besser als Benzol, da es in der Kältemischung nicht erstarrt) wird dieses in einer Eiskochsalzmischung unter Feuchtigkeitsausschluß abgekühlt. Hierauf wird rasch 10 g wasserfreies Methylamin zugegeben, welches am besten vorher auf minus 80° abgekühlt wird, um Verluste zu vermeiden. Das Rohr wird unter Feuchtigkeitsausschluß zugeschmolzen.

Nach Erwärmen auf Zimmertemperatur und gehörigem Durchschütteln wird im Bombenofen 3 Stunden lang auf $80-90^\circ$ erwärmt. Nach dem Erkalten besteht der Inhalt aus einer festen Kristallmasse, die von etwas Öl durchsetzt ist. Der Inhalt von drei so behandelten Röhren wird mit ca. 10%iger Salzsäure herausgelöst, so daß alles gerade sauer reagiert. Das Toluol wird abgetrennt und die saure Schicht einige Male ausgeäthert. Dann wird unter Kühlung zunächst mit Stangenatron und hierauf

¹ Inzwischen konnte Herr Dr. Seidel die α -Konfiguration in festem Zustand abscheiden. Es gelingt dies leicht durch Ausfrieren aus Petroläther, nur darf das Produkt vorher nicht destilliert werden. Nach Umkristallisieren aus Methylalkohol zeigt der Körper einen F. $67-68^\circ$.

mit Kali gesättigt, wobei sich unter Aufschäumen (Methylamin entweicht) ein Öl abscheidet. Dieses wird abgetrennt und die alkalische Schicht sehr oft ausgeäthert, bis ätherische Pikrinsäure keine Fällung mehr erzeugt. Die mit der Hauptmenge vereinigten ätherischen Auszüge werden nach dem Trocknen mit festem Kali und Pottasche vom Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Kp. 90—105° (12 mm).

Das Destillat, welches in der Vorlage zum größten Teil erstarrt, besteht aus einem Gemisch der gesuchten Base mit etwas Acetylderivat und Methylacetamid. Die beiden letzteren werden durch Kochen mit Lauge gespalten. Es ist aber vorteilhaft zunächst die Hauptmenge der fertigen Base abzutrennen, da durch die Behandlung mit Lauge immer ein Teil zerstört wird (eventl. wäre es vorzuziehen mit Säure zu verseifen).

Zu diesem Zwecke wird das Destillat durch Erwärmen geschmolzen und in einem Becherglas noch warm mit demselben Volumen absolutem Äther und hierauf dem doppelten Volumen tiefsiedenden Petroläthers versetzt. Das Alkamin kristallisiert alsbald in schönen Nadeln aus. Durch Ausfrieren wird die Kristallisation vervollständigt (wobei man für Feuchtigkeitsausschluß zu sorgen hat). Nach dem Abnutschen und Waschen mit gekühltem Petroläther wird kurze Zeit im Vakuum über CaCl₂ getrocknet (der Körper ist auch bei gewöhnlicher Temperatur nicht unerheblich flüchtig).

Ausbeute: 27 g reinweiße Kristalle vom F. 89,5—90,5°.

Die Mutterlauge werden durch Eindampfen vom Lösungsmittel befreit und, nach der Destillation im Vakuum, zur Verseifung 4 Stunden lang mit zirka dem fünffachen Volumen 10% iger Kalilauge unter Rückfluß gekocht. Sie ergaben nach obiger Aufarbeitung noch weitere 6 g Base.

Gesamtausbeute 33 g, entsprechend 46% der Theorie.

N-Titration:

0,0721 g Substanz verbrauchten 4,92 ccm HCl $\frac{n}{10}$ (F. = 1,0261).

Berechnet für C₈H₁₇ON (143,15): 9,78% N.

Gefunden: 9,80

Als Indikator diente Methylorange.

Verbrennung:

0,1609 g Substanz gaben 14,7 ccm N₂ (21°, 728 mm, korrigiert 725).

0,0814 g Substanz gaben 0,1998 g CO₂, 0,0901 g H₂O.

0,1498 g Substanz gaben 0,3686 g CO₂, 0,1616 g H₂O.

Berechnet: 9,78 % N 67,1 % C 11,97 % H.

Gefunden: 10,1 67,1 12,28

67,2 11,97

Die Substanz löst sich leicht in Wasser unter lebhafter Rotationsbewegung auf der Oberfläche auf. Die Lösung reagiert alkalisch, so daß der N-Gehalt direkt durch Titration mit Salzsäure und Methylorange bestimmt werden kann. Aus der wäßrigen Lösung wird sie erst durch starkes Sättigen mit Alkali oder Pottasche abgeschieden.

Von organischen Lösungsmitteln löst Alkohol usw. sehr leicht, Äther schwerer, Benzol noch schwerer und Petroläther sehr wenig.

Derivate:

Pikrat. Etwas Base wird in wenig Äther gelöst und mit ätherischer Pikrinsäure im Überschuß versetzt, wodurch ein goldgelbes Kristallpulver gefällt wird. Dieses wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Wasser oder Alkohol erhält man es in schönen Nadeln vom

F. 201—202° (nicht korrigiert).

Es ist ziemlich löslich in kaltem Wasser und Alkohol, leicht in der Hitze.

Pikrolonat. Etwas Base wird mit gesättigter alkoholischer Lösung von Pikrolonsäure gefällt. Die sich langsam abscheidenden gelben Körner werden aus Alkohol umkristallisiert.

Wenig charakteristischer Schmelzpunkt: je nach dem Erhitzen, bei ca. 225° Bräunung, bei ca. 255° Zersetzung und Schmelzen.

Chloraurat. Die Base wird in wenig Wasser gelöst und mit einigen Tropfen HCl angesäuert, hierauf mit konzentrierter Goldchloridlösung im Überschuß versetzt. Sofort oder nach einigen Sekunden schießen kleine, prächtig kanariengelbe Kristalle

an, die abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser nachgewaschen werden. Ein Umkristallisieren aus wenig Wasser ändert den Schmelzpunkt nicht weiter.

Die im Exsikkator getrocknete Substanz sintert bei 167°.

F. 178—179° (nicht korrigiert) unter schwacher Zersetzung. Auch in Alkohol ist das Salz sehr leicht löslich.

Chloroplatinat. Dieses Doppelsalz ist so wasserlöslich, daß es auch aus konzentrierter Lösung nicht ausfällt, hingegen kann es leicht durch Eindunsten aus den Komponenten erzeugt werden.

Dottergelbe Kristalle. Lufttrocken:

F. 214—215° (nicht korrigiert) unter starker Zersetzung.

Jodmetylat. Etwas Base wird in möglichst wenig Alkohol gelöst und kurze Zeit mit etwas überschüssigem Jodmetyl erwärmt. Auf Zusatz von Äther fällt das Produkt in weißen Kristallen aus, die abgesaugt und mit Äther gewaschen werden.

Exsikkator trocken: Zersetzungspunkt ca. 330°.

p-Nitrobenzoesäureester. 1,43 g Base werden mit 1,85 g p-NO₂-Benzoylchlorid ca. 5 Minuten lang auf 120° erwärmt. Die Schmelze wird in ziemlich viel heißem Wasser gelöst, filtriert und nach dem Erkalten (hierbei kann sich ein Teil des ziemlich schwer löslichen Chlorhydrates ausscheiden) die Esterbase mit verdünnter Sodalösung ausgefällt. Die flockige Fällung wird bald kristallinisch und kann, nach dem Absaugen und Waschen, getrocknet und aus wenig hochsiedendem Petroläther umkristallisiert werden.

Exsikkator trocken: F. 120—121° (nicht korrigiert).

Der Körper bildet hellgelbliche flache Spieße. Er ist unlöslich in Wasser, dagegen löslich in verdünnten wäßrigen Säuren. Leicht lösen ebenfalls die gebräuchlichen organischen Lösungsmittel. Bei der Zungenprobe erweist sich die salzsaure Lösung als Lokal-anästhetikum.

Bromhydrat. Die freie Base wird in wenig absolutem Alkohol gelöst und mit absolut alkoholischer Bromwasserstoff-

säure im Überschuß versetzt. Das Salz fällt erst auf Zugabe von Äther in Form feiner weißer Kriställchen, die aus Alkohol unter Zugabe von Äther umkristallisiert werden.

Exsikkator trocken: F. 176—177° (nicht korrigiert).

Der Schmelzpunkt bleibt auch nach öfterem Umkristallisieren völlig konstant. Das Salz ist nicht nur spielend löslich in Wasser, sondern auch leicht in absolutem Alkohol (vergleiche das entsprechende Salz der β -Base).

Brombestimmung (direkt elektrometrisch titriert):

0,0661 g Substanz verbrauchten 2,95 ccm $\text{AgNO}_3 \frac{n}{10}$.

Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO} \cdot \text{HBr}$: 35,71 % Brom.

Gefunden: 35,72

1, 2, 6-Trimethyl-4-Oxypiperidin (offenkettiges Tropin), β -Form.

Diese Base wird aus der α -Form nach der Willstätterschen Umlagerung¹ mit kochendem Na-Amylat gewonnen. Verwendet man sehr reines Material und sorgt für Wasserausschluß, so tritt auch bei sehr langem Kochen keine Zerstörung ein, wie dies Willstätter bei der Herstellung von ps-Tropin beobachtete.

In einem Rundkolben mit eingeschliffenem Rückflußkühler werden 10 g Natrium mit 100 ccm gereinigtem², trockenem Amylalkohol bis zur Lösung erwärmt und hierauf 10 g α -Base eingetragen. Das Ganze wird 30 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei durch CaCl_2 -Verschluß ein Eindringen von Feuchtigkeit verhütet wird. Vor dem völligen Erkalten versetzt man mit 40 ccm Wasser, schüttelt gut durch und trennt die wäßrige Lauge ab. Diese wird einmal ausgeäthert und der, mit dem Amylalkohol vereinigte Ätherauszug, mit verdünnter Salzsäure

¹ B. 29, 944 (1886).

² Zu diesem Zwecke wird er mit etwa 2% Na einige Stunden unter Rückfluß gekocht, abdestilliert und nochmals fraktioniert, es wird die Fraktion über 128° verwendet.

bis zur bleibend sauren Reaktion versetzt und durchgeschüttelt. Die saure Lösung wird durch gründliches Ausäthern (zuletzt im Spiralextraktionsapparat) völlig vom Amylalkohol befreit und nach Sättigung mit Alkali, wie bei der α -Form beschrieben, mit Äther vollständig ausgezogen. Nach Trocknen mit K_2CO_3 und Abdestillieren des Äthers wird im Vakuum destilliert.

Ausbeute 8 g = 80% der Theorie.

Siedepunkt scharf 106—108° (12 mm).

Sollte der Siedepunkt unscharf sein¹, so muß nochmals in HCl gelöst und die saure Lösung erschöpfend mit Äther extrahiert werden.

N-Bestimmung (Titration mit Salzsäure und Methylorange):

0,0762 g Substanz verbrauchten 5,19 ccm HCl $\frac{n}{10}$ (F. = 1,0261).

Berechnet für $C_8H_{17}NO$ (143,15): 9,78% N.

Gefunden: 9,79

Die β -Base ist ein farbloses Öl, das auch durch starkes Kühlen nicht zu kristallisieren war; die sonstigen Eigenschaften sind fast dieselben wie die der α -Base. Es war anfangs nicht leicht die Einheitlichkeit des Körpers festzustellen, da die zunächst hergestellten Derivate (Pikrat und Golddoppelsalz) nur um wenige Grade tiefer als die entsprechenden der α -Base schmolzen und besonders da die Mischproben keine Depressionen zeigten, sondern einen Schmelzpunkt hatten, der zwischen dem der beiden Bestandteile lag. Es erwies sich nun aber das Bromhydrat als sehr charakteristisch und deutlich verschieden von dem der α -Base. Schließlich konnte im p -NO₂-Benzoessäureester ein Derivat gefunden werden, welches sich auch im Schmelzpunkt normal verhielt und bei der Mischprobe eine starke Depression ergab².

¹ Infolge Gehalt an Amylalkohol oder Zersetzungsprodukten der Base bei nicht völligem Wasserausschluß.

² Dasselbe Alkamin, also die β -Form, entsteht, wenn man N-Methyl- γ -Lutidon nach der Vorschrift von B. Emmert und W. Dorn [B. 48, 687 (1915), vergleiche auch Seite 956] mit Natrium und Alkohol reduziert. — Der Vergleich der beiden Körper geschah gemeinsam mit Herrn J. W. Coenen. Als Derivate wurden das Bromhydrat, Pikrat, Chloraurat und der p -NO₂-Benzoessäureester dargestellt, welche alle mit den entsprechenden Körpern aus unserer β -Base identisch waren.

Die Herstellung der einzelnen Derivate geschieht genau wie bei der α -Base, es soll nur das Bromhydrat besonders erwähnt werden.

Bromhydrat der β -Base.

Dieses unterscheidet sich von seinem Raumisomeren durch eine viel geringere Löslichkeit in Alkohol, von dem es auch in der Hitze nur mäßig aufgenommen wird und beim Erkalten in derben Nadeln kristallisiert. Es eignet sich daher vortrefflich zur Reinabscheidung der β -Base.

Brombestimmung (elektrometrische Titration):

0,1982 g Substanz verbrauchten 8,85 ccm $\text{AgNO}_3 \frac{n}{10}$.

Berechnet: 35,71 % Brom.

Gefunden: 35,72

Übersicht der Schmelzpunkte (nicht korrigiert).

| | α -Base | β -Base | Mischprobe |
|--------------------------------------|----------------|---------------|------------|
| Freie Base | 89,5—90,5° | flüssig | — |
| Pikrat | 201—202° | 194—195° | 194—196° |
| Golddoppelsalz | 178—179° | 156—158° | 156—159° |
| Bromhydrat | 176—177° | 270—271° | ca. 180° |
| p-NO ₂ -Benzoat | 120—121° | 113—114° | 88—91° |

Benzoessäureester der α -Form des offenkettigen Tropins.

Das Chlorhydrat. $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{HCl}$.

4,5 g α -Base und 7,0 g Benzoylchlorid (frisch destilliert) werden über freier Flamme vorsichtig zusammenschmolzen bis sich die sich bildende Kristallmasse wieder löst (ca. 2 Minuten) und hierauf unter Rühren in siedendes Xylol gegossen, wobei das Chlorhydrat ausfällt. Nach dem Erkalten wird etwas Äther zugegeben und abfiltriert. Das mit etwas Äther nachgewaschene Produkt wird mit Essigester aufgekocht und erkalten gelassen,

wodurch es eine sandige, körnige Beschaffenheit erhält und leicht filtrierbar wird. Mit Äther nachgewaschen, bleibt es völlig rein zurück.

Ausbeute 6,5 g.

Chlorbestimmung (elektrometrisch titriert):

0,0974 g Substanz verbrauchten 3,40 ccm $\text{AgNO}_3 \frac{n}{10}$.

Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Cl}$: 12,49 % Chlor.

Gefunden: 12,37

Das Produkt stellt ein rein weißes Kristallpulver dar, welches in Wasser und Alkohol gut löslich ist, ebenso in Chloroform, schwer in Essigester, noch schwerer in Benzol usw., unlöslich in Äther.

Exsikkator trocken:

F. 201—202° (nicht korrigiert) unter schwacher Zersetzung.

Ca. 1 mg auf die Zungenspitze gebracht, rufen dort nach einigen Minuten ein sandiges Gefühl (Lokalanästhesie) hervor, welches zirka eine Viertelstunde anhält. Eine genauere physiologische Untersuchung ergab, daß der Körper ungefähr ebenso stark wirkt wie Cocain hydrochl. bei relativ geringer Toxizität (Kaninchen).

Derselbe Körper kann erhalten werden durch Umsetzung von Diallylcarbinolbenzoat-Dihydrobromid mit Methylamin, wobei der Benzoessäurerest, entsprechend seiner größeren Haftfestigkeit nur zum geringen Teil abgespalten wird. Das durch Destillation erhaltene Produkt (freie Esterbase), welches bei ca. 170° siedet (bei 12 mm), ist wahrscheinlich ein Gemisch von Isomeren, denn das daraus hergestellte Hydrochlorid fällt ölig aus und erstarrt erst nach sehr langem Stehen teilweise. Die erhaltenen Kristalle sind nach Schmelzpunkt (200°) und Mischprobe identisch mit dem Derivat der α -Base.

Freie Esterbase. Man verfährt wie oben bis zum Eintragen in Xylol. Die erhaltene Suspension wird mit etwa 40 ccm Wasser durchgeschüttelt und die wäßrige Schicht, nach dem Waschen mit Äther, mit Sodalösung alkalisch gemacht, worauf sich die Base als Öl abscheidet (es konnte auch bei langem Stehen nie die Bildung eines festen Hydrates beobachtet werden,

vergleiche β -Derivat), das in Äther oder Benzol aufgenommen und nach kurzem Trocknen mit Pottasche vom Lösungsmittel befreit und im Vakuum destilliert wird.

Kp. (13 mm) 170—173°.

Ein kleiner Vorlauf enthält noch etwas α -Base, die wahrscheinlich durch Verseifung entstanden ist.

Die Esterbase stellt ein fast farbloses Öl dar, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

N-Bestimmung. Titration mit Salzsäure und Methylorange. Wegen Schwerlöslichkeit muß man langsam titrieren und zweckmäßig leicht erwärmen. Bei Zusatz von etwas Alkohol findet man den Umschlagspunkt bedeutend rascher aber weniger scharf.

0,1162 g Substanz verbrauchten 4,58 ccm HCl $\frac{n}{10}$ (F. = 1,0261).

Berechnet für $C_{15}H_{21}NO_2$ (247,18): 5,67 % N.

Gefunden: 5,68

Derivate:

Pikrat. Dieses ist schwer löslich in Wasser, auch in der Hitze. Kristallisiert daraus in flaumigen grünlichgelben bis zitronengelben Nadelchen. In Alkohol ist es leichter löslich, daraus erhält man es in etwas größeren Nadeln.

Exsikkator trocken: F. 212—213° (nicht korrigiert).

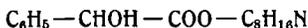
Platindoppelsalz. Fällt aus den Komponenten, in wäßriger Lösung hergestellt, als äußerst feines, ockergelbes Pulver. Fast unlöslich in Wasser, leichter in Alkohol.

Exsikkator trocken: F. 225—230° unter starker Zersetzung.

Chloraurat. Schwer löslich in Wasser, leichter in Alkohol. Fällt aus der wäßrigen Lösung bei der Bereitung meist ölig aus, durch Verdunsten der verdünnten alkoholischen Lösung erhält man es in schönen, kanariengelben Kriställchen.

F. 192—193° (nicht korrigiert).

r-Mandelsäureester der α -Base.



Dieser wurde nach der von Ladenburg¹ angegebenen Art der Herstellung der Tropeine bereitet.

7,5 g α -Base wurden mit HCl neutralisiert, 10 g reinste r-Mandelsäure zugegeben sowie noch 2 Tropfen HCl, von einigen Unreinigkeiten abfiltriert und auf dem Wasserbad zum Sirup eingedampft; dieser wurde 48 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt (ein wiederholtes Zugeben von verdünnter HCl wurde nicht vorgenommen).

Vor völligem Erkalten wurde mit Wasser aufgenommen und mit etwas verdünnter Salzsäure versetzt. Zur Entfernung der Hauptmenge der überschüssigen Mandelsäure wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt.

Aus der wäßrigen Schicht wird mit verdünnter Sodalösung die freie Esterbase in Form weißer Kristallblättchen abgeschieden. Diese sind, nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum, sofort analysenrein.

F. 151—152° (nicht korrigiert).

N-Bestimmung (Titration in verdünntem Alkohol):

0,0801 g Substanz verbrauchten 2,70 ccm HCl $\frac{n}{10}$ (F = 1,053).

Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ (277,19): 5,05 % N.

Gefunden: 4,98

Die Ausbeute beträgt 4,5 g. Aus der Sodalösung konnten noch 3 g unveränderte α -Base zurückgewonnen werden.

Die Esterbase ist fast nicht löslich in Wasser, leicht in Alkohol, auch gut in Äther, weniger in Benzol und Ligroin. Aus letzteren beiden kann sie leicht umkristallisiert werden.

Chlorhydrat des Mandelsäureesters (α -Form).

Die freie Esterbase wird in Essigester gelöst und mit absoluter ätherischer HCl gefällt. Sobald genügend HCl vorhanden ist, wird noch neutraler absoluter Äther zugegeben und gehörig durch-

¹ A. 217, 82 (1883).

gekratzt. Das abgesaugte Produkt kocht man noch mit Essigester auf, wodurch es grobkörniger erhalten wird und wäscht es nach dem Erkalten und Absaugen mit Äther aus.

Lufttrocken: sintert bei 214°, F. 225—226° (Zersetzung).

Chlorbestimmung

(direkte elektrometrische Titration der wäßrigen Lösung):

0,1207 g Substanz verbrauchten 3,65 ccm $\text{AgNO}_3 \frac{n}{10}$.

Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Cl}$ (313,66): 11,30 % Cl

Gefunden: 10,72 (nur lufttrocken).

Das Produkt ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, fast unlöslich in Benzol und Essigester; der letztere begünstigt jedoch eine gute Kristallisation in ganz auffallender Weise.

Weder eine 2%ige noch eine 5%ige Lösung haben bei Kaninchen eine mydriatische Wirkung.

r-Mandelsäureester der $\beta\text{-CH}_3\text{N}$ -Base.

7,5 g kristallisiertes Bromhydrat der $\beta\text{-N-CH}_3$ -Base (Fp. 270°) und 7,5 g reinste r-Mandelsäure, werden in wenig Wasser gelöst und drei Tropfen verdünnte Salzsäure zugefügt. Das Gemisch wird zwei Tage auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Vor völligem Erkalten löst man in Wasser mit wenig Salzsäurezusatz und entfernt die Hauptmenge der überschüssigen Mandelsäure durch Ausschütteln mit Äther. Beim Versetzen mit verdünnter Soda-Lösung fällt die freie Esterbase harzig aus. Sie wird zur Reinigung nochmals in verdünnter Salzsäure gelöst und wiederum ausgefällt. Sie wird nun mit Äther gesammelt und erstarrt nach dem Verdunsten des Lösungsmittels im Exsikkator zu einer Kristallmasse, die aus Benzol umkristallisiert wird.

F. 105—106°.

Die Mischprobe mit dem Mandelsäureester der α -Form (Fp. 151—152°) schmilzt bei 105—112°.

N-Titration:

0,0671 g Substanz verbrauchten 2,05 ccm $\text{HCl} \frac{n}{10}$ ($F = 1,196$), gef. 5,13 % N
0,0793 g Substanz verbrauchten 2,41 ccm $\text{HCl} \frac{n}{10}$ gef. 5,08
Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (277,19) 5,06

Der Körper ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, ziemlich leicht in Äther und Essigester, schwerer in Benzol, am schwersten in Petroläther.

Chlorhydrat des Mandelsäureesters der β - NCH_3 -Base.

Der Körper konnte nicht kristallisiert erhalten werden. Am besten ließ er sich in rein ätherischer Lösung fällen. Bei Verwendung von Essigester fiel er stets nur ölig aus. Das mit Äther fest ausgefällte Produkt konnte nach dem scharfen Trocknen im Hochvakuum zu einem weißen Pulver zerrieben werden, welches ungemein hygroskopisch war. Nach der Analyse ist es noch nicht völlig rein.

Cl-Titration:

0,0294 g Substanz verbrauchten 0,86 ccm AgNO_3 , gef. 10,38 % Cl.
Berechnet 11,30

Das Präparat wurde auf mydriatische Wirkung geprüft bei Kaninchen, erwies sich aber als völlig unwirksam, wie vorauszusehen war.

Benzoessäureester der β - NCH_3 -Base.

Chlorhydrat. Etwas freie β -Base wird mit überschüssigem Benzoylchlorid ca. 5 Minuten lang im Ölbad auf 160° erwärmt (bis die entstehende Kristallmasse wieder schmilzt). Es wird nacheinander mit kochendem Xylol, Essigester, Äther, Petroläther versetzt. Das abgesaugte Rohprodukt wird kochend in absolutem Alkohol gelöst und mit Äther und Petroläther gefällt. Im Vakuum getrocknet ist es völlig rein.

F. ca. 235° .

Chlortitration:

0,0860 g Substanz verbrauchten 3,03 ccm AgNO_3 .

Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ (283,65): 12,49 % Cl.

Gefunden: 12,46

Das Salz ist ziemlich leicht löslich in Wasser in der Wärme, dagegen kalt nur mäßig. Bei der Zungenprobe erweist es sich als lokalanästhetisch wirksam.

Freie Esterbase. Wird die Lösung des Chlorhydrates mit verdünnter Sodalösung versetzt, so fällt ein weißer kristallinischer Körper, der sich als Monohydrat der Esterbase erwies. Er wurde bis zur Gewichtskonstanz an der Luft getrocknet, da er im Vakuum sein Wasser abgibt und dabei zu einem Öl zerfließt. Die farblosen Kristalle schmelzen im Capillar-Röhrchen bei $66-68^\circ$ zu einer trüben Schmelze, die sich erst bei 100° unter Entwicklung einiger Bläschen (Wasserdampf) klärt.

N-Titration:

0,0964 g Substanz verbrauchten 3,10 ccm $\text{HCl} \frac{n}{10}$ (F. = 1,196), gef. 5,38 % N.

0,1132 g Substanz verbrauchten 3,57 ccm $\text{HCl} \frac{n}{10}$ gef. 5,28

Berechnet für Hydrat (265,19) 5,28

Wasserbestimmung.

0,1200 g Substanz verloren im Vakuum über CaCl_2 0,0081 g H_2O .

Berechnet: 6,78

Gefunden: 6,75 % H_2O .

Die im Wägglas zurückbleibenden 0,1119 g wasserfreie Base verbrauchten bis zur Neutralisation 3,81 ccm $\text{HCl} \frac{n}{10}$ (F. = 1,196).

Berechnet für wasserfreie Base (247,18): 5,68 % N.

Gefunden: 5,71

1,2,6-Trimethyl-4-Oxopiperidin (offenkettiges Tropinon)¹.

Die Oxydation der α -NCH₃-Base zum entsprechenden Amido-keton lieferte nach der von Willstätter² für die Oxydation des Tropins zu Tropinon angegebenen Methode mit Eisessig und Chromsäure nur sehr geringe Mengen des gesuchten Produktes (ca. 6% der Theorie), während etwa die Hälfte der Ausgangsbasis wieder zurückgewonnen werden kann. Nicht besser war das Resultat nach der von Harries angegebenen Variante³, die etwas energischer und rascher arbeitet. Ein Versuch, die Oxydation mit alkalischem Ferricyanalkali⁴ zu erreichen, verlief völlig negativ, ebenso ein solcher zur Dehydrierung mit molekularem Silber⁵. Ziemlich glatt konnte endlich das gewünschte Resultat erreicht werden, als die Oxydation in sehr starker Schwefelsäure vorgenommen wurde. Über den Einfluß der Schwefelsäure und die ungefähren Ausbeuten gibt folgende kleine Tabelle Auskunft (vergleiche hierzu Vorländer⁶, über den Einfluß der Schwefelsäure auf die Oxydation von Aminen mit Permanganat, wobei die Schwefelsäure eine stabilisierende Wirkung auf die Aminogruppe auszuüben scheint).

| Menge der Base | Konzentration gelöst in H ₂ SO ₄ in Volumprozenten | K ₂ Cr ₂ O ₇ | Menge gelöst in H ₂ SO ₄ in Volumprozenten | Ausbeute in Prozenten der Theorie |
|----------------|--|---|--|-----------------------------------|
| 4,3 g | 100 ccm 2 n | 3,0 g | 80 ccm 70 % | ca. 0,49 g = 18 % |
| 8,6 g | 100 ccm 30 % | 6,0 g | 50 ccm 30 % | ca. 4,50 g = 54 % |
| 8,6 g | 100 ccm 40 % | 6,0 g | 50 ccm 40 % | ca. 5,00 g = 60 % |

Ansatz: 8,6 g α -NCH₃-Base werden in einer erkalteten Mischung von 40 ccm konz. Schwefelsäure + 60 ccm Wasser gelöst und hierzu eine Lösung von 6 g Kaliumbichromat in

¹ Die Versuche über die Oxydation sind von Herrn cand. chem. Otto Rebstein ausgeführt worden.

² B. 29, 396 (1896).

³ A. 417, 167 (1918).

⁴ Friedl. 1900—1902, Seite 1145.

⁵ Charles Moureu und G. Mignonac, Cr. 170, 258, ref. C. 1920, I, 526; Cr. 171, 652, ref. C. 1921, I, 356.

⁶ A. 345, 261 (1906).

30 ccm Wasser + 20 ccm konz. Schwefelsäure unter gutem Rühren während zwei Stunden eingetropft. Die Temperatur wird konstant auf 50° gehalten. Die Chromsäure wird sehr regelmäßig von Anfang an entfärbt. Nach beendigtem Zulaufen wird noch 10 Minuten weiter gerührt, worauf keine Chromsäure mehr nachzuweisen ist. Es wird gut abgekühlt (Kältemischung), mit 50%iger Kalilauge neutralisiert und hierauf mit Pottasche und einigen Ätzkalistangen gesättigt. Die entstandene, von vielen Kristallen (Kaliumsulfat) durchsetzte Lauge, wurde gründlich ausgeäthert. (Dies ist eine sehr unangenehme Operation; viel leichter geschieht die Gewinnung durch Abblasen der alkalischen Flüssigkeit mit Wasserdampf und Ausäthern der nunmehr mit Alkali abgeschiedenen Ketobase, wodurch man nicht mehr durch die großen Mengen Salze gestört wird. Durch die lange Behandlung mit Alkali in der Hitze leidet jedoch das Keton, welches im Gegensatz zum Alkamin durch sehr starkes Alkali etwas verändert wird.) Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird der gelbgefärbte Rückstand im Vakuum destilliert.

Kp. 82—105° (12 mm). Länger konstant bei 86—88°.

Ausbeute: 6 g farbloses Öl.

Das Öl enthält noch etwas unveränderte Ausgangsbasis, von der ein Teil durch Ausfrieren in Petrolätherlösung noch abgetrennt werden kann. Auf eine genaue Trennung wurde verzichtet, da sich das Ketoxim, welches sowieso zur Charakterisierung hergestellt werden mußte, zur Trennung besser eignet auf Grund seiner Löslichkeit in 25%iger Kalilauge.

Titration des Rohproduktes:

0,1382 g Substanz verbrauchten 8,7 ccm HCl $\frac{n}{10}$ (F. = 1,196).

Berechnet für C₈H₁₅NO: 9,94 % N.

Gefunden: 10,51

Das Pikrat des Ketons ist im Gegensatz zu dem der Ausgangsbasis in Wasser sehr schwer löslich, so daß es event. zur Trennung hätte verwendet werden können.

Das Oxim des Ketons.

6 g Keton-Rohprodukt werden mit 3 g Hydroxylaminchlorhydrat + 10 ccm Wasser versetzt, wobei Selbsterwärmung eintritt. Nach einigem Stehen wird mit konzentrierter Pottaschelösung versetzt, wobei sich ein zähes Öl abscheidet. Dieses wird in Äther aufgenommen und daraus durch dreimaliges Ausschütteln mit je 5 ccm 25% iger Kalilauge wieder ausgezogen. Die alkalische Lösung wird durch öfteres Ausäthern von den letzten Spuren Alkamin befreit und hierauf durch zweistündiges Einleiten mit CO_2 gesättigt. Das Oxim scheidet sich hierbei als Kristallkruste ab. Es wird mit Äther gesammelt und nach dem Trocknen mit Pottasche und Abdestillieren des Lösungsmittels aus Petroläther (Sp. 50—60°) umkristallisiert. Es bildet weiße Blättchen vom F. 87—88,5°.

Ein Teil wurde über das Chlorhydrat gereinigt und schmolz dann völlig scharf bei 93,5—94°.

N-Titration:

0,0462 g Substanz verbrauchten 2,43 ccm HCl $\frac{n}{10}$ (F. = 1,196).

Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ON}_2$: 8,97% N titrierbar.

Gefunden: 8,83

Gesamt-N (nach Dumas):

0,1705 g Substanz gaben 27,9 ccm N_2 (20,5°, 713 mm).

Berechnet: 17,94% N.

Gefunden: 17,92

Das Oxim hat sowohl basische als schwach saure Eigenschaften, wobei natürlich die ersteren überwiegen, wie aus der Titrierbarkeit mit Methylorange erhellt. Es löst sich somit in Säuren und in kaustischen Alkalien auf (wovon zur Trennung von Alkamin Gebrauch gemacht wurde), unlöslich ist es in konzentrierter Pottaschelösung.

Der Körper ist weiterhin in Wasser und den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich, außer in kaltem Petroläther.

Ketonoxim aus β -Base.

4,3 g β -NCH₃-Base wurden genau wie bei der Isomeren angegeben zum Keton oxydiert und dieses ins Oxim übergeführt. Das sehr rein erhaltene Oxim schmolz bei

F. 88—90°.

Mischprobe mit obigem Oxim aus α -Base vom Fp. 87—88,5°:
F. 87,5—89°.

Die beiden Oxime scheinen somit identisch zu sein. Auch die Chlor- und Bromhydrate schmelzen gleich.

Chlorhydrat F. je nach Erhitzung zwischen 197 und 202° unter Zersetzung.

Bromhydrat F. = 193—194° (Zersetzung).

α -2,6-Dimethyl-4-Oxypiperidin (offenkettiges Nortropin).

(H—NC₇H₁₃—OH)

Die Base wird aus Dibromheptanolacetat mit Ammoniak gewonnen, welches in alkoholischer Lösung angewendet werden muß, was die Ausbeute verschlechtert. Man Sorge für möglichsten Wasserausschluß. Es scheint, daß sonst viel HBr abgespalten wird, statt daß —NH eintritt.

Ansatz: 8 g Dibromheptanolacetat und 20 ccm absolutes alkoholisches NH₃ werden wasserfrei in ein Bombenrohr eingeschmolzen und drei Stunden auf 130° erwärmt. Nach dem Erkalten wird der fast völlig kristallisierte Inhalt mit verdünnter HCl herausgelöst bis das Ganze sauer reagiert und durch Eindampfen vom Alkohol befreit, wodurch sich etwas Schmierien abscheiden, die durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther entfernt werden. Die Base wird durch Sättigen mit Alkali in Freiheit gesetzt und durch häufiges Ausäthern gewonnen (am besten lauwarm, da sie in Äther schwer löslich ist). Nach dem Trocknen mit KOH wird der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum rektifiziert. Kp. (12 mm) 95—110°.

Das Destillat erstarrt fast momentan und wird zur Reinigung mit wenig kaltem Äther gewaschen, welcher etwas beigemengtes

Öl aufnimmt, die Base selber aber nur schwer löst. Es wird dann noch rasch im Vakuumexsikkator getrocknet (die Base verflüchtigt sich im Vakuum merklich).

Ausbeute: 0,6 g = 16%, weiße Kristallblättchen.

F. 132,5—133,5°.

N-Titration:

0,1022 g Substanz verbrauchten 7,62 ccm $\text{HCl} \frac{n}{10}$ (F. = 1,051).

Berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$ (129,13): 10,85% N.

Gefunden: 10,96

Derivate:

Pikrat. Aus gleichen Gewichtsmengen Base und Pikrinsäure in Alkohol. Aus Wasser umkristallisiert.

F. 184—185°.

Chloraurat. Wie bei $-\text{NCH}_3$ -Base.

Fällungspunkt, rasch erhitzt, 213° (unter Zersetzung).

Pikrolonat in Alkohol schwer löslich.

Zersetzungspunkt ca. 240°.

N-Allyl-2, 6-Dimethyl-4-Oxypiperidin¹.



Ansatz: 20 g α -Dibromheptanolacetat, 20 g wasserfreies Allylamin und 15 g absoluten Benzol werden im Bombenrohr drei Stunden auf 100° erwärmt. Die Aufarbeitung geschah wie bei den Homologen beschrieben. Das im Vakuum destillierte Reaktionsprodukt, welches den Kp. 105—125° (12 mm) zeigte, war ein farbloses Öl und konnte nicht zum Erstarren gebracht werden. Mit ätherischer Pikrinsäure konnte als einziges Derivat daraus ein Pikrat ausgefällt werden, das einige Male aus ver-

¹ Dieser Körper und die N-Äthyl-Base wurden mit den zugehörigen Derivaten in Gemeinschaft mit Herrn cand. Ing. chem. Walter Pfeiffer untersucht.

dünntem Alkohol umkristallisiert, den konstanten F. 142—143° zeigte. Dieses wurde verbrannt, wobei sich zeigte, daß das Pikrat der Acetylverbindung der gesuchten Base vorlag.

Analyse des Pikrates:

0,1405 g Substanz gaben 15,9 ccm N₂ (18,0°, 715 mm).
 gefunden I: 12,45 % N.
 0,1472 g Substanz gaben 17,1 ccm N₂ (18,5°, 715 mm),
 gefunden II: 12,77 % N.
 0,1700 g Substanz gaben 0,3053 g CO₂, 0,0877 g H₂O = 49,0 % C, 5,73 % H.

Berechnet für das Pikrat

der freien Base C₁₆H₂₂N₄O₉; 48,3 % C 5,57 % H 14,05 % N,
 des Acetates C₁₈H₂₄N₄O₉; 49,1 5,50 12,72

Die erhaltene flüssige Rohbase wurde daher zur Verseifung 5 Stunden lang mit verdünntem, alkoholischem Kali unter Rückfluß gekocht. Nach erneuter Aufarbeitung wurde im Vakuum fraktioniert, da das Gesamtdestillat nicht erstarren wollte, aber sehr zähflüssig war.

Fraktion I: 120—129° 2 g (13 mm Druck).

Fraktion II: 129—130,5° 6 g.

Fraktion II erstarrte bald zum großen Teil. Die Isolation des festen Körpers stieß wegen der enormen Löslichkeit in allen Lösungsmitteln auf einige Schwierigkeiten. Am wenigsten löst Petroläther, hingegen kann damit das anhaftende Öl auch nicht entfernt werden. Am besten gelang die Reinigung durch Ausfrieren aus absolutem Äther bei -50°, wobei etwas Petroläther zugegeben wurde.

Ausbeute: 1 g Kristalle. F. 48—49°.

Aus dem öligen Teil, der mit Fraktion I vereinigt wurde, konnten nach erneuter Fraktionierung noch 0,7 g isoliert werden.

N-Bestimmung (Titration):

0,0917 g Substanz verbrauchten 4,52 ccm HCl $\frac{n}{10}$ (F. = 1,196).

Berechnet für C₁₀H₁₉NO (169,16): 8,28 % N.

Gefunden: 8,26

Derivate:

Pikrat, Fp. 144—145°. Chloraurat, F. 120—121°.
(Mischprobe mit dem Pikrat des Acetates gibt starke Depression).

N-Allyl-2, 6-Dimethyl-4-Oxypiperidin-Benzoesäureester-Hydrochlorid.



0,7 g N-Allylbase werden mit 1 g Benzoylchlorid 5 Minuten im Ölbad auf 120° erhitzt. Die Schmelze wird vor dem völligen Erkalten mit Essigester versetzt und dann bis zur beginnenden Trübung mit absolutem Äther. Beim Kühlen und Kratzen tritt Kristallisation ein. Das mit Äther erst jetzt völlig ausgefällte Produkt wird mit Äther gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Es wurde nicht weiter umkristallisiert.

Ausbeute: 1 g etwas grau gefärbtes Produkt, sintert bei 149°.
F. 159—161°.

Cl-Bestimmung (elektrometrische Titration):

0,2281 g Substanz verbrauchten 7,30 ccm $\text{AgNO}_3 \frac{n}{10}$.

Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Cl}$ (309,66): 11,44 % Cl.

Gefunden: 11,33

Das Salz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform, aber auch ganz erheblich in Essigester und Benzol usw., hauptsächlich in der Hitze (ganz besonders das noch nicht kristallisierte rohe Schmelzprodukt). Auf der Zunge ruft es schon in minimalen Mengen sehr energische Anästhesie hervor.

Freie Esterbase. Diese wird aus der wäßrigen Lösung des Chlorhydrates durch verdünnte Sodalösung als dickes Öl abgeschieden, welches mit Äther gewonnen wird, wie beim N—CH₃-Derivat. Unter 12 mm Druck siedet sie bei ca. 195° (nicht korrigiert).

N-Bestimmung (Titration, wie beim NCH₃-Derivat beschrieben):

0,2143 g Substanz verbrauchten 6,55 ccm $\text{HCl} \frac{n}{10}$ (F. = 1,196).

Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (273,19): 5,13 % N.

Gefunden: 5,12

α -N-Äthyl-2, 6-Dimethyl-4-Oxypiperidin.



Ansatz: 30 g α -Dibromheptanolacetat, 10 g absolutes Toluol und 10 g wasserfreies Äthylamin werden in einem Bombenrohr, wie bei der N-CH₃-Base beschrieben, behandelt und aufgearbeitet. Das im Vakuum destillierte Produkt, Sp. 110—125° (12 mm), kristallisiert nicht in der Vorlage. Es wurde nach den Erfahrungen mit der N-Allyl-Base daher zur Verseifung einige Stunden mit verdünnter alkoholischer Kalilauge gekocht. Das nunmehr erneut aufgearbeitete und im Vakuum destillierte Produkt erstarrt in der Vorlage zum großen Teil und kann durch Kristallisation aus möglichst wenig Äther-Petroläther unter starker Kühlung gereinigt werden.

Ausbeute: 3 g reine Base F. 79—80°;
1 g zweite Kristallisation, F. 50—70°, entspricht
27% der Theorie.

N-Bestimmung (Titration):

0,1282 g Substanz verbrauchten 7,75 ccm HCl $\frac{n}{10}$ (F. = 1,053).

Berechnet für C₉H₁₉NO (157,16); 8,92% N.

Gefunden; 8,92

Derivate:

Pikrat. In Äther hergestellt und aus Wasser kristallisiert.
F. 204—205°.

Chloraurat. In konzentrierter wäßriger Lösung schwach sauer gefällt. Aus verdünntem Alkohol durch Abdunsten kristallisiert.
F. 155—156°.

N-Phenyl-2, 6 Dimethyl-4-Oxypiperidin.



Ansatz: 10 g α -Dibromheptanolacetat werden mit 10,5 g reinem, frisch destilliertem Anilin und 20 g über Na gereinigtem Xylol 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit HCl angesäuert, die wäßrige Schicht abgetrennt, einige Male mit Benzol noch warm gewaschen, dann die Base als braunes

dickes Öl ausgefällt. Diese wird mit Äther gewonnen und im Vakuum fraktioniert.

Vorlauf hauptsächlich 80—86°, ca. 6 g (Anilin)

Hauptfraktion 160—166°, 4 g fast farbloser sehr zäher Honig.

Der hochsiedende Teil wird zur Verseifung der Acetylgruppen einige Stunden mit verdünnter alkoholischer Kalilauge gekocht, worin er nur teilweise löslich ist. Nach erneuter Aufarbeitung wird ein Produkt von demselben Habitus und unverändertem Siedepunkt erhalten, welches nach der Analyse den gesuchten Körper ziemlich rein darstellt.

Verbrennung:

0,1124 g Substanz gaben 7,1 ccm N₂ (17°, 717 mm).

0,1711 g Substanz gaben 0,4814 g CO₂, 0,1454 g H₂O.

Berechnet für C₁₃H₁₉NO (205,16): 6,83 % N 76,10 % C 9,34 % H.

Gefunden: 6,89 76,75 9,45

Der Körper war nicht zum Kristallisieren zu bringen und war vielleicht noch von geringen Beimengungen begleitet, die auch bei den bereits beschriebenen Basen so oft das erste Kristallisieren erschwert hatten. Es sollte jedoch nur gezeigt werden, daß auch mit aromatisch gebundenem N der Piperidinringschluß eintritt.

Derivate:

Pikrat. In Äther hergestellt, aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, ist sehr schwer löslich in Wasser.

F. 199—200°.

Verbrennung (von Dr. H. Weil, München, ausgeführt):

17,460 mg Substanz gaben 33,170 mg CO₂, 8,205 mg H₂O.

17,010 mg Substanz gaben 32,405 mg CO₂, 8,115 mg H₂O.

4,780 mg Substanz gaben 0,56 ccm N₂ (14°, 706 mm).

Berechnet für C₁₉H₂₂N₄O₃: 52,5 % C 5,17 % H 12,92 % N.

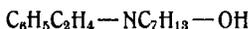
Gefunden: I. 51,7 5,22 12,92.

II. 51,9 5,30

Chloroplatinat. Fällt aus der verdünnten salzsauren Lösung als fleischfarbiges Pulver mehlig aus.

F. ca. 165° (unter starker Zersetzung).

N-Phenyläthyl-2, 6-Dimethyl-4-Oxypiperidin.



Ansatz: 20 g Phenyläthylamin, 22 g Dibromheptanolacetat und 20 g absolutes Benzol werden im Bombenrohr 3 Stunden auf 130° erwärmt. Die erkaltete, völlig zu Kristallen erstarrte Masse wird wie bei den oben beschriebenen Basen aufgearbeitet (entsprechend der Unlöslichkeit in verdünnter Soda und Wasser genügt zweimaliges Ausäthern) und im Vakuum destilliert. Bei 12 mm Druck geht als Vorlauf Phenyläthylamin über, dann steigt die Temperatur und bei 170—200° destilliert das Reaktionsprodukt als sehr dickflüssige Masse.

N-Titration des Rohproduktes:

0,1945 g Substanz verbrauchten 6,20 ccm $\text{HCl} \frac{n}{10}$ (F. = 1,195).

Berechnet für Acetat: 5,10 % N,

für freie Base: 6,02

Gefunden: 5,35

Zur Verseifung wurde mit 16 g KOH 50%ig und Alkohol bis zur Lösung versetzt und einige Stunden unter Rückfluß gekocht. Das neuerdings aufgearbeitete Produkt gab bei 12 mm Druck 9 g Destillat. Kp. 170—200°.

N-Titration:

0,2693 g Substanz verbrauchten 9,2 ccm $\text{HCl} \frac{n}{10}$ (F. = 1,196).

Gefunden: 5,72 % N.

Aus dem honigartigen Destillat konnte in Äther ein Pikrat dargestellt werden, das aus Alkohol umkristallisiert den F. 173—174° zeigte, welcher bei weiterem Umkristallisieren konstant blieb. Es erwies sich als Pikrat der gesuchten Base.

Verbrennung (von Dr. H. Weil, München, ausgeführt):

22,005 mg Substanz gaben 44,315 mg CO_2 , 13,120 mg H_2O .

8,280 mg Substanz gaben 0,922 ccm N_2 (20°, 717 mm).

6,010 mg Substanz gaben 0,665 ccm N_2 (22°, 716 mm).

Berechnet für Acetat . . 54,8 % C 5,58 % H 11,10 % N.

für freie Base 54,7 5,68 12,12

Gefunden: 54,8 6,62 12,20

12,05

Da weder das Destillat selber noch das mit HBr hergestellte Hydrobromid Neigung zur Kristallisation zeigte, wurde die freie Base im Hochvakuum in drei Teile zerlegt:

- I 135—142°, Druck 0,5 mm
- II 142—147°
- III 147—160°

Nach einigem Stehen kristallisierten die beiden höher siedenden Fraktionen zum Teil. Die Isolierung der Kristalle stieß auf dieselben Schwierigkeiten wie bei der N-Allylbase, wegen der ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse. Sie gelang durch Ausfrieren aus einer Mischung von Toluol und Petroläther. Die Kristalle wurden sodann noch aus Petroläther umkristallisiert.

Exsikkator trocken: F. 85—87°.

N-Titration:

0,01860 g Substanz verbrauchten 0,670 ccm HCl $\frac{n}{10}$ (F. = 1,196).

0,01569 g Substanz verbrauchten 0,565 ccm HCl $\frac{n}{10}$ (F. = 1,196).

Berechnet für $C_{15}H_{23}NO$ (233,2): 6,02% N.

Gefunden: I. 6,03

II. 6,03

Aus den nochmals destillierten Mutterlaugen und Resten konnte durch erneute Verseifung nach der Aufarbeitung und Fraktionierung noch 1,6 g der festen Base, aber von etwas tieferem Schmelzpunkt isoliert werden. In Wasser ist der Körper fast unlöslich, leicht in den üblichen organischen Lösungsmitteln.

Chlorhydrat der α -Phenyläthyl-N-Base.

Die freie Base wird in Äther gelöst und mit ätherischer Salzsäure gefällt.

F. 205—207°.

Cl-Titration.

0,0114 g Substanz verbrauchten 0,418 ccm $AgNO_3$, gefunden: 13,05% Cl.

Berechnet für $C_{15}H_{23}NO \cdot HCl$: 13,17

Hydrochlorid des Benzoessäureesters obiger Base.



Ansatz: 1 g Phenyläthylaminderivat (etwas unrein), F. 69—75°, und 0,7 g Benzoylchlorid werden zusammenschmolzen bis zu starker Reaktion. Vor völligem Abkühlen wird mit dem doppelten Volumen Essigester versetzt, nach dem Kühlen und Kratzen fällt das Chlorhydrat der benzoylierten Base als weißes Kristallpulver aus. Es wird noch mit der fünffachen Menge Essigester versetzt und nach dem Absaugen mit Essigester gewaschen und getrocknet. Es zeigt in diesem Zustande den

F. 189—191°,

ist aber nach der Analyse nicht völlig rein.

Chlorbestimmung (Titration):

0,1341 g Substanz verbrauchten 3,20 ccm $\text{AgNO}_3 \frac{n}{10}$, gefunden: 8,46% Cl.

Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Cl}$: 9,48

Eventuell kommt dies daher, daß von nicht ganz reinem Material ausgegangen wurde.

Das Produkt ist in kaltem Wasser nur mäßig löslich. Auf der Zunge erweist es sich als starkes Lokalanästhetikum, wobei die Wirkung nur langsam eintritt, aber lange anhält.

Curriculum vitae.

Ich wurde am 20. Juli 1897 in Wlozlawek, Polen, geboren. Bis zum sechsten Lebensjahre lebte ich mit meinen Eltern in Kiew, Rußland, in der Folge an verschiedenen Orten Deutschlands und Rußlands. Im Jahre 1905 siedelten meine Eltern nach Zürich über, wo wir seither ständig Wohnsitz haben. Im Jahre 1914 erwarben wir das Bürgerrecht der Stadt Zürich.

Bis zum Jahre 1914 wurde ich mit meinen Brüdern zu Hause unterrichtet, dann trat ich in die Industrieschule Zürich ein und absolvierte im Herbst 1916 die Maturität, um dann an die Eidgenössische Technische Hochschule überzugehen, wo ich nach sieben Semestern, also im März 1920, das Diplom als Ingenieur-Chemiker erhielt.

Nach dreivierteljähriger Tätigkeit in der Technik trat ich im Januar 1921 wieder in die Eidgenössische Technische Hochschule ein, um unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Staudinger meine Promotionsarbeit auszuführen.

Zürich, den 29. November 1922.

Thadeus Reichstein.