

255. C. H. Clarke und Francis Francis: Über einige Derivate des Triaceton-amins.

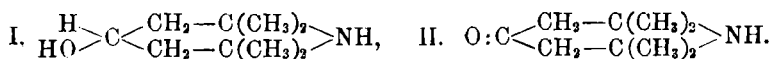
[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Bristol.]

(Eingegangen am 14. Juni 1912.)

Durch eine Modifikation der zuerst von Heintz¹⁾ und später von E. Fischer²⁾ zur Darstellung des Triacetonamins benutzten Methode ist es uns gelungen, diese Base ohne Schwierigkeit in größeren Mengen zu gewinnen; eine Beschreibung unserer Arbeitsweise wird binnen kurzem veröffentlicht werden.

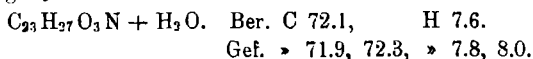
I. Triaceton-alkamin

(Formel I) kann, wie dies von E. Fischer³⁾ schon angegeben worden ist, mit nahezu quantitativer Ausbeute durch Reduktion von Triacetonamin (Formel II) mit Natriumamalgam in saurer Lösung gewonnen werden. Wird eine Lösung des Alkamins bei Gegenwart von Al-



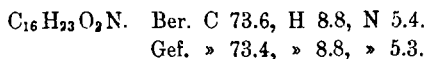
kalien mit Benzoylchlorid geschüttelt, so ist das Hauptprodukt der Reaktion das *O, N*-Dibenzoylderivat, welches nach dem Umlösen aus Alkohol den Schmp. 200° zeigt.

0.1102 g Sbst.: 0.2905 g CO₂, 0.0775 g H₂O. — 0.116 g Sbst.: 0.3077 g CO₂, 0.0844 g H₂O.



Das *O*-Benzoylderivat wird nach einer Angabe der Patentliteratur⁴⁾ erhalten, wenn man das Alkamin solange mit Benzoylchlorid erhitzt, als noch Chlorwasserstoff entweicht; wir beobachteten, daß, bei Anwendung von Pyridin als Lösungsmittel für das Alkamin eine quantitative Ausbeute an dem sich aus verdünntem Alkohol in Nadeln vom Schmp. 97—98° abscheidenden Derivat erzielt wird. Eine Kontrollanalyse gab die folgenden Zahlen:

0.23 g Sbst.: 0.619 g CO₂, 0.1821 g H₂O. — 0.351 g Sbst.: 16.8 ccm N (16°, 756 mm).



Das Hydrochlorid des Monobenzoats schmilzt bei 240°, ist aber in Wasser nicht genügend löslich, um für die Prüfung seiner

¹⁾ A. 178, 305; 189, 214. ²⁾ B. 17, 1788 [1884]. ³⁾ l. c.

⁴⁾ Chemische Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering), D. R.-P. 90069 vom 15. VI. 1896.

physiologischen Eigenschaften geeignet zu erscheinen. Am besten zu diesem Zweck brauchbar erwies sich das Lactat, das von Wasser sehr leicht zu einer neutral reagierenden Flüssigkeit gelöst wird und unscharf um 100° schmilzt.

0.1506 g Sbst.: 5.4 ccm N (5°, 731 mm).

$C_{19}H_{29}O_5N$. Ber. N 4.0. Gef. N 4.2.

Über die physiologische Wirkung des *O*-Benzoyl-triacetonalkamins liegt bereits eine kurze Angabe von Vinci¹⁾ vor; wir möchten dessen Beobachtungen durch die nachstehenden Angaben bestätigen und erweitern: Vollkommene, nach 2—3 Minuten eintretende Lokalanästhesie bei 10-, 5-, 2.5-, 1- und 0.5-proz. Lösungen. Auch eine nur 0.25-proz. Lösung bewirkt (z. B. am Auge) noch vollkommene Anästhesie, allerdings erst nach mehrmaligem Einträufeln. Bei Cocain ist die unterste Grenze der Wirksamkeit 0.1%; das Lactat des *O*-Benzoyl-triacetonalkamins steht demnach hinter ihm hinsichtlich der Größe der Minimaldosis zurück, allerdings nicht allzu erheblich. Absolut anästhetisierend wirkt Alypin erst in 2-proz. Lösung, Novocain sogar erst in 5-proz. Lösung, Cocain dagegen bereits in 0.25-proz. und unser Lactat in 0.5-proz. Lösung. Das Resultat ist mithin auch bei letzterem ein recht günstiges. Reizwirkungen zeigt das Präparat nur in starken (z. B. 5- oder 10-proz.) Lösungen, indem es das Auge empfindlich macht, eine geringe Rötung veranlaßt und Tränen, Zusammenkniffen usw. hervorruft. In diesen stärkeren Konzentrationen wirkt es zwar deutlicher reizend als das Cocain, aber nur um wenig stärker als das Novocain und das Alypin. In Bezug auf die resorptive (Gift-)Wirkung ist zu erwähnen, daß sich das Lactat bei äußerlicher wie auch bei subcutaner Anwendung bedeutend weniger giftig zeigt als das Cocain. Während von letzterem beim Kaninchen schon 0.1 g eine schwere Vergiftung, selbst den Tod zur Folge haben können, dürfen von dem Lactat 0.2 g anscheinend ohne irgendwelche schwerere Schädigung injiziert werden. Es kommt hierbei weder zu Krämpfen noch zu Kollaps; der Blutfarbstoff und die Blutkörperchen werden nicht geschädigt. In größeren Dosen hat das Präparat jedoch eine ausgesprochen ungünstige Wirkung auf das Herz, was sich allerdings erst bei einer genauen Analyse der Kreislaufverhältnisse zeigte. Beim Kaltblüter (Frosch) kann man beobachten, daß das Tier nach subcutaner Verabreichung von 0.025—0.05 g zwar anscheinend noch munter umherspringt, daß das Herz dabei aber völlig gelähmt stillsteht. Bei Blutdruckversuchen beobachtet man auf 0.1 g subcutan oder 0.01 g intravenös ein außerordentlich starkes Absinken des Blutdruckes (um über 50%). Diese Blutdrucksenkung hält längere Zeit an; sie ist veranlaßt durch die schon erwähnte Schädigung des Herzens: der Herzschlag wird klein, gleichzeitig aber höchst frequent. Die sehr auffällige Erhöhung der Pulsfrequenz ist verursacht durch eine Lähmung

¹⁾ Eine summarische Beschreibung der physiologischen Eigenschaften von zu dieser Klasse gehörenden Verbindungen findet man in einer Abhandlung von Vinci in Virchows Archiv 154, 549 [1898].

der den Herzschlag regulierenden Nervus-vagus-Endigungen. Die Vagus-Reizung erweist sich hiergegen — ebenso wie bei der Atropin-Vergiftung — als unwirksam. Bei den angegebenen Dosen erholten sich die Versuchstiere jedoch wieder vollkommen: Blutdruck und Herzschlag kehrten nach längerer Zeit wieder zur Norm zurück. Zweifellos haben aber die Versuche zur Erkennung sehr unerwünschter Nebenwirkungen des Mittels geführt, die bei geschwächten, kranken Herzen zur Gefahr werden könnten.

N-Nitroso-triacetonalkamin läßt sich mit ebenfalls fast quantitativer Ausbeute gewinnen, wenn man die berechneten Mengen von Kaliumnitrit und Triacetonalkamin-sulfat in wäßriger Lösung mit einander erwärmt. Durch Extrahieren mit Äther und nachfolgendes Umkrystallisieren aus Benzol + Petroläther wird das Derivat in Form von schwach gelb gefärbten Nadeln gewonnen, deren Schmelzpunkt bei 93° liegt.

0.1930 g Sbst.: 25.4 ccm N (16.5°, 763 mm).

$C_9H_{18}O_2N_2$. Ber. N 15.0. Gef. N 15.3.

II. Einwirkung von Grignardschem Reagens auf Triaceton-amin.

Die hydratische Base läßt sich leicht durch Erwärmen mit überschüssigem Bariumoxyd entwässern; nach dem Abkühlen kann die wasserfreie Verbindung mit Äther ausgeschüttelt werden. Wird die Lösung alsdann in die berechnete Menge einer ätherischen Äthylmagnesiumjodid-Lösung einfließen gelassen, so scheidet sich eine unlösliche Substanz ab, die uns nach dem Zersetzen mit Wasser und dem Erhitzen mit verdünnter Essigsäure ein Gemisch der jodwasserstoffsäuren Salze des Triacetonamins und des entsprechenden tertiären Alkohols der Formel III lieferte. Dieses 2.2.6.6-Tetramethyl-4-äthyl-4-oxy-piperidin ließ sich aus dem Gemisch unter Benutzung seiner relativ äußerst geringen Löslichkeit in kaltem Wasser isolieren. Obgleich aber die verschiedensten Methoden zur Entwässerung des für die Umsetzung mit der Alkylmagnesiumverbindung gebrauchten Triacetonamins erprobt wurden; gelang es nicht, mehr als eine nur geringe Ausbeute an der neuen Substanz zu erzielen.

Das jodwasserstoffsäure Salz krystallisiert aus Wasser in großen, farblosen Prismen und schmilzt bei 195°.

0.1514 g Sbst.: 0.2155 g CO_2 , 0.0908 g H_2O . — 0.1145 g Sbst.: 0.1625 g CO_2 , 0.0701 g H_2O . — 0.525 g Sbst.: 0.361 g AgJ. — 0.667 g Sbst.: 0.462 g AgJ. — 0.3024 g Sbst.: 11 ccm N (17°, 760 mm).

$2C_{11}H_{23}ON, HJ + 3H_2O$. Ber. C 38.8, H 7.9, N 4.1, J 37.3.

Gef. » 38.8, 38.7, » 6.6, 6.8, » 4.2, » 37.3, 37.4.

Die freie Base läßt sich leicht aus diesem Salz erhalten. Sie ist in den gebräuchlichen organischen Solvenzien, wie auch in Wasser sehr leicht löslich. Aus Petroläther kann sie aber, wenn auch nur schwierig, umkrystallisiert werden; ihr Schmelzpunkt liegt bei 62°.

0.1750 g Sbst.: 0.4528 g CO₂, 0.1942 g H₂O. — 0.2071 g Sbst.: 14.2 ccm N (19°, 754 mm).

C₁₁H₂₃ON. Ber. C 71.3, H 12.4, N 7.6.

Gef. » 70.6, » 12.3, » 7.8.

Das Chlorplatinat schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 218°.

0.1223 g Sbst.: 0.0300 g Pt.

(C₁₁H₂₃ON)₂H₂PtCl₆. Ber. Pt 25.0. Gef. Pt 24.6.

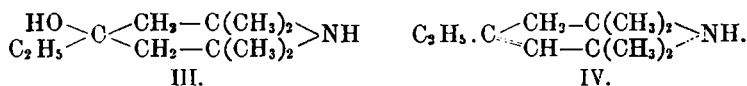
Um zu prüfen, ob sich vielleicht eine bessere Ausbeute an dem entsprechenden Phenylderivat — dem 2.2.6.6-Tetramethyl-4-phenyl-4-oxy-piperidin — erzielen lassen würde, führten wir die Grignardsche Reaktion mit dem Triacetonamin noch unter Benutzung von Phenylmagnesiumbromid durch; aber auch in diesem Fall war die Ausbeute an der erwarteten Base nur gering. Diese läßt sich aus Benzol umkrystallisieren und schmilzt dann bei 130°.

0.2188 g Sbst.: 12.0 ccm N (26°, 763 mm).

C₁₅H₂₃ON. Ber. N 6.0. Gef. N 6.1.

III. 4-Äthyl-triacetonin.

Wird das weiter oben beschriebene jodwasserstoffsäure Salz des 2.2.6.6-Tetramethyl-4-äthyl-4-oxy-piperidins geschmolzen, so geht Wasser fort, und die Masse wird schließlich wieder fest. Das Produkt stellt dann das Hydrojodid einer neuen Base dar, in welcher das 4-Äthyl-triacetonin (2.2.6.6-Tetramethyl-4-äthyl-tetrahydro-1.2.5.6-pyridin) der Formel IV vorliegen dürfte. Aus Alkohol gewinnt man das Salz in großen, gut ausgebildeten Nadeln, die bei 270° noch nicht schmelzen.

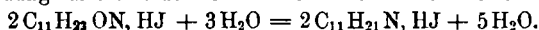


0.1166 g Sbst.: 0.1914 g CO₂, 0.0774 g H₂O. — 0.120 g Sbst.: 0.1952 g CO₂, 0.081 g H₂O. — 0.1150 g Sbst.: 5.6 ccm N (11°, 713 mm).

C₁₁H₂₁N, HJ. Ber. C 44.7, H 7.4, N 4.7.

Gef. » 44.7, 44.3, » 7.3, 7.5, » 4.8.

Die Bildung dieses neuen Salzes vollzieht sich im Sinne der Reaktion:



16.5 g des ursprünglichen Salzes gaben 14.4 g 4-Äthyl-triacetonin-hydrojodid; dies entspricht einem Verlust von 12.7% Wasser, während sich nach obiger Gleichung 13.2% berechnen.

Das freie 4-Äthyl-triacetonin stellt eine piperidin-ähnlich riechende Flüssigkeit dar und soll noch eingehender untersucht werden.

Ein anderes gut definiertes Salz desselben fanden wir in dem Nitrat auf, das in Wasser nicht sehr löslich ist und sich aus diesem Solvens umkrystallisieren läßt. Schmp. 195° unter Zersetzung.

0.1139 Sbst.: 0.2399 g CO₂, 0.102 g H₂O. — 0.1313 g Sbst.: 14.8 ccm N (19°, 724 mm).

C₁₁H₂₁N, HNO₃. Ber. C 57.4, H 9.5, N 12.2.

Gef. » 57.4, » 9.9, » 12.3.

IV. Umwandlung von Nitroso-triacetonamin in Triacetonamin-oxim.

Die Nitrosoverbindung läßt sich mit Hilfe bereits bekannter Methoden¹⁾ leicht aus dem Triacetonamin darstellen. Wir beschäftigen uns zurzeit mit der Ermittlung einer Methode, nach welcher man aus diesem Derivat Phoron erhalten könnte. Bei der Einwirkung reduzierender Mittel wurde das Nitroso-triacetonamin in unerwarteter Weise umgewandelt. Als wir die alkoholische Lösung mit Zinnchlorür und Salzsäure behandelten, entstand Triacetonamin-oxim. Diese ungewöhnliche Reaktion vollzieht sich sehr leicht, wenn man die Lösung zunächst 12 Stunden stehen läßt und dann zur Vollendung der Einwirkung noch 10—20 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Man verdünnt schließlich und fällt das Zinn mittels Schwefelwasserstoff aus; beim Eindampfen hinterbleibt dann das salzsaure Salz des Oxims. Letzteres selbst schmolz bei 153°, und dieser Schmelzpunkt änderte sich nicht, als auf dem gewöhnlichen Wege hergestelltes Oxim zugemischt wurde. Eine Kontrollanalyse gab die nachstehenden Zahlen:

0.2256 g Sbst.: 0.5224 g CO₂, 0.2198 g H₂O. — 0.2226 g Sbst.: 32.4 ccm N (16°, 746 mm).

C₉H₁₅ON₂. Ber. C 63.5, H 10.6, N 16.5.

Gef. » 63.1, » 10.7, » 16.6.

Um diese Reaktion noch weiter sicher zu stellen, bereiteten wir uns mit Hilfe der gebräuchlichen Methode das Nitrosamin des Vinyl-diacetonamins (Formel V), das wir in quantitativer Ausbeute mit dem Schmp. 58° erhielten.

0.2064 g Sbst.: 29 ccm N (12.5°, 749 mm).

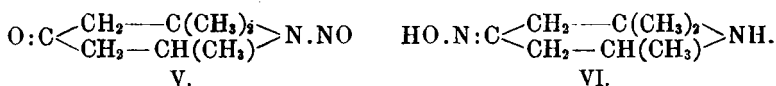
C₈H₁₄O₂N₂. Ber. N 16.5. Gef. N 16.4.

Als auch dieses Nitrosoderivat mit Zinnchlorür und Salzsäure behandelt wurde, verlief die Umsetzung in genau der gleichen Weise, wie eben beschrieben, und lieferte uns bei 150° schmelzendes Vinyl-diacetonamin-oxim (Formel VI), das wir auch noch durch eine Stickstoff-Bestimmung identifizierten.

¹⁾ Heintz, A. 185, 1; 187, 233.

0.1518 g Subst.: 24.0 ccm N 21°, 762 mm).

$C_9H_{16}ON_2$. Ber. N. 17.9. Gef. N. 18.0.



In ganz gleicher Weise wurde dann schließlich auch noch das Nitroso-triacetonalkamin mit Zinnchlorür behandelt; es ging aber, wie wir fanden, hierbei quantitativ in Triaceton-alkamin über.

Es erscheint im höchsten Grade wahrscheinlich, daß im Falle des Nitroso-triacetonamins und Nitroso-vinyldiacetonamins die Nitroso-gruppe zunächst reduziert und dann als Hydroxylamin abgespalten wird, welch letzteres sich nunmehr mit dem gleichzeitig entstandenen Triacetonamin und Vinyldiacetonamin umsetzt.

Als seinerzeit Heintz¹⁾ die Einwirkung von Säuren auf das Nitroso-triacetonamin untersuchte, beobachtete er, daß hierbei in sehr kleiner Menge das Salz einer Base entsteht, der er auf Grund seiner Analysen des Hydrochlorids und des Platinchlorid-Doppelsalzes die empirische Formel $C_9H_{18}ON_2$ zusprach. Für die Entstehung einer solchen Verbindung fand er jedoch keine einleuchtende Erklärung, und so begnügte er sich mit der Bemerkung: »So muß also eine reduzierende Wirkung stattgefunden haben, deren Ursache vorläufig unbekannt ist.« Wir vermuten, daß die in Rede stehende Substanz eher Triacetonamin-oxim als *N*-Amino-triacetonamin war, dessen Formel $C_9H_{18}ON_2$ sein würde; die von Heintz angegebene Ausbeute (0.6 g aus 40 g) ist jedoch viel zu klein, um eine Entscheidung darüber zu ermöglichen, ob unsere Vermutung zutrifft oder nicht.

256. P. Karrer: Zur Kenntnis aromatischer Arsenverbindungen I. Über *p*-Nitroso-phenylarsinsäure.

(Eingegangen am 19. Juni 1912.)

Trotzdem die Pharmazie nach den wundervollen Untersuchungen von Ehrlich aus den aromatischen Arsenverbindungen einige ihrer allerwichtigsten Heilmittel erhalten hat, so erscheint doch das ganze Gebiet in chemischer Hinsicht noch recht einförmig. Eine ganze Anzahl von Funktionen, die in den gewöhnlichen Benzol-, Naphthalin-, Anthracen-Derivaten schon lange untersucht und wohlcharakterisiert sind, sind in der Reihe der aromatischen Arsenverbindungen noch

¹⁾ A. 187, 233.