

17,57% Br verlangen, ein Dibromhydrat von einem Osazon  $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_3\text{C}(\text{N}.\text{NHC}_6\text{H}_4\text{N}:\text{NC}_6\text{H}_5)$ .  $\text{CH}:\text{N}.\text{NH}.\text{C}_6\text{H}_4\text{N}:\text{NC}_6\text{H}_5$ . 2 HBr verlangt 21,98% Br. Vielleicht hat hier noch eine andere Reaktion Platz gegriffen, und es lag ein Hydrazonbromhydrat eines Bromhydrins vor, da ein solches z. B. von der Zusammensetzung  $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CH}.\text{OH})_3\text{CHBr}.\text{CH}(\text{N}.\text{NH}.\text{C}_6\text{H}_4.\text{N}:\text{N}.\text{C}_6\text{H}_5).\text{HBr}$  einen Bromgehalt von 30,89% verlangt.

Eigenartig bleibt es trotz alledem, daß die Darstellung des Chlorhydrates so einfach verlaufen ist und die Anormalitäten sich nur beim Sulfat und Bromhydrat bemerkbar machen, doch sind weitere Versuche zur Klärung dieser Frage, da sie wenig Aussicht auf Erfolg boten, nicht ausgeführt worden, und ist deshalb das bisher vorliegende Analysenmaterial nur kurz angeführt worden.

---

Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Laboratorium der  
Universität Göttingen.

## Eine Synthese von $\beta$ -Ketonbasen.

Von C. Mannich.

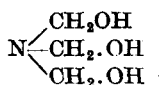
(Eingegangen den 30. IV. 1917.)

Bekanntlich tritt beim Vermischen von Ammoniumchlorid-lösung mit Formaldehyd sofort stark saure Reaktion auf. Dieselbe Erscheinung beobachtet man, wenn man Lösungen von Methylaminhydrochlorid oder Dimethylaminhydrochlorid mit Formaldehyd versetzt. Die bekannte Formoltitration der  $\alpha$ -Aminosäuren nach Sørensen<sup>1)</sup> beruht auf einem ähnlichen Vorgang: in den infolge innerer Salzbildung neutral reagierenden Aminosäuren wird das Carboxyl nach Formaldehydzusatz acidimetrisch bestimmbar, indem die basische Funktion der Aminogruppe durch den Formaldehyd aufgehoben wird. Aus diesen Erscheinungen ist zu folgern, daß sich zwischen Ammonium- bzw. Aminsalzen und Formaldehyd chemische Reaktionen abspielen; über deren genaueren Verlauf wissen wir allerdings wenig.

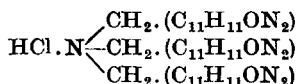
---

<sup>1)</sup> Biochemische Zeitschrift VII, 45.

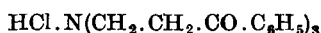
C. Mannich und W. Kroesche<sup>1)</sup> haben früher die Ansicht ausgesprochen, daß in formaldehydhaltigen Lösungen von Ammoniumsalzen ein Komplex



sich befindet. Sie schlossen das daraus, daß aus einer Lösung von Ammoniumchlorid in Formalin auf Zusatz von Antipyrin fast momentan ein Kondensationsprodukt ausfällt, dessen Konstitution zu



ermittelt wurde. Schon vorher hatten H. Schaefer und B. Tollens<sup>2)</sup> einen Fall beobachtet, der ebenfalls auf die Existenz des Moleküls  $\text{N}(\text{CH}_2\cdot\text{OH})_3$  hindeutet; sie fanden, daß sich Ammoniumchlorid mit Formaldehyd und Acetophenon zu dem salzsauren Salze einer neuen Base kondensierte, dem die Formel



zugeschrieben wurde.

Es schien nicht aussichtslos, die Mischung von Formaldehyd und Ammoniumchlorid in weiterem Umfange für den Aufbau komplizierterer Verbindungen zu verwenden. Dahin zielende Versuche waren um so eher geboten, als sie von Interesse für die Biologie der Pflanzen werden konnten. Man darf annehmen, daß die Pflanze sowohl über Formaldehyd, als über Salze des Ammoniaks und der einfacheren Amine verfügt. Da nun formaldehydhaltige Lösungen von Ammoniaksalzen mit zahlreichen anderen Stoffen überraschend leicht unter Bildung von Kondensationsprodukten reagieren, in denen sich der Stickstoff des Ammoniumsalzes in organischer Bindung wiederfindet, so ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß diese milde verlaufende Synthese von der Pflanze zum Aufbau komplizierterer Stickstoffverbindungen aus Ammoniak verwendet wird.

Im folgenden soll zunächst über den Reaktionsverlauf zwischen Ammoniumsalz, Formaldehyd und einigen einfachen Ketonen — Aceton und Diäthylketon — berichtet werden<sup>3)</sup>. Besser als mit

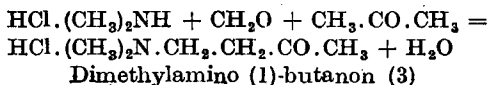
<sup>1)</sup> Dieses Archiv 250, 647 (1912).

<sup>2)</sup> Ber. d. deutsch. chem. Ges. 39, 2181 (1905).

<sup>3)</sup> Weitere Arbeiten sind im Gange und zum Teil weit fortgeschritten, zunächst aber wegen des Krieges unterbrochen.

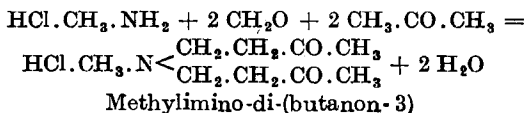
Ammoniumsalz gelingt die Kondensation allerdings mit Aminsalzen, z. B. Methylamin- und Dimethylaminhydrochlorid; insbesondere wird hier die Zahl der nebeneinander entstehenden Reaktionsprodukte geringer, so daß das Reaktionsgemisch leichter entwirrbar ist. (Da übrigens Ammoniumchlorid durch Formaldehyd methyliert wird<sup>1)</sup>, so besteht prinzipiell kein Unterschied zwischen der Verwendung von Ammoniumchlorid + Formaldehyd und Methylaminhydrochlorid.) Als Produkte der Kondensation treten  $\beta$ -Ketonbasen auf, eine Körperklasse, die noch wenig studiert ist.

Wenn man Dimethylaminhydrochlorid, Formaldehydlösung und Aceton in passendem Verhältnis miteinander kocht, so ist nach einiger Zeit der freie Formaldehyd verschwunden. Dabei entsteht im Sinne folgender Gleichung



das salzsaure Salz eines  $\beta$ -Dimethylaminoketons. Die freie Base ist leicht in ausgezeichneter Ausbeute zu isolieren.

Komplizierter ist der Reaktionsverlauf, wenn man Methylaminhydrochlorid mit Formaldehydlösung und Aceton kondensiert. Es entstehen mehrere Basen nebeneinander, die schwierig zu trennen sind und insbesondere bei der Vakuumdestillation zum Teil verharzen. Immerhin gelang die Isolierung einer krystallinischen Base der Formel  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ , die mithin nach folgender Reaktion entstanden ist.

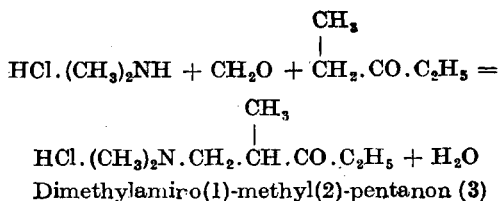


Auch Ammoniumchlorid gibt mit Formaldehydlösung und Aceton — schon bei gewöhnlicher Temperatur — leicht Kondensationsprodukte. Es war aber bisher unmöglich, aus dem offenbar recht komplizierten Gemisch von zersetzlichen Basen einheitliche Produkte herauszuarbeiten.

Ähnlich wie Aceton bildet Diäthylketon mit Formaldehyd und Salzen des Ammoniaks bzw. der Amine  $\beta$ -Ketonbasen.

Dimethylaminhydrochlorid reagiert mit Formaldehydlösung und Diäthylketon in folgender Weise:

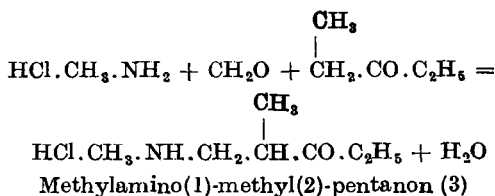
<sup>1)</sup> Siehe z. B. Eschweiler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 880 (1905).



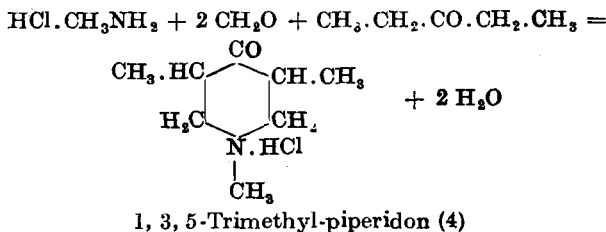
unter Bildung des salzsauren Salzes einer als Dimethylamino-(1)-methyl-(2)-pentanon-(3) anzusprechenden  $\beta$ -Ketonbase.

Nicht so einfach verläuft die Reaktion, wenn man Methylaminhydrochlorid mit Formaldehydlösung und Diäthylketon kocht. Es entstehen dabei vier  $\beta$ -Ketonbasen und ein ungesättigtes stickstoffreies Keton nebeneinander, die sich durch eine muhlsame und verlustreiche fraktionierte Vakuumdestillation voneinander trennen lassen. Die vier Ketonbasen sind die folgenden:

1. Aus je einem Molekyl Methylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Diäthylketon entsteht das salzsaure Salz einer  $\beta$ -Ketonbase der Formel  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{ON}$  gemäß folgender Gleichung:



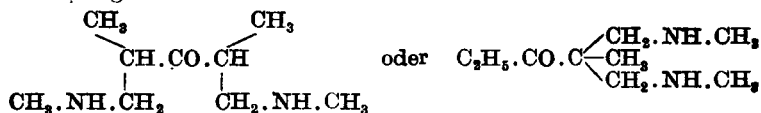
2. 1 Molekyl Methylaminhydrochlorid, 2 Molekule Formaldehyd und 1 Molekyl Diäthylketon liefern eine Base der Formel  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ON}$ . Sie dürfte von heterozyklischer Struktur sein und nach folgendem Reaktionsverlauf sich gebildet haben:



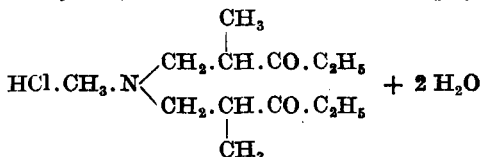
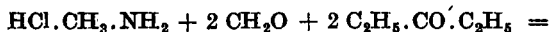
Sie wäre demnach als Derivat des  $\gamma$ -Piperidons zu betrachten.

3. 2 Molekule Methylaminhydrochlorid, 2 Molekule Formaldehyd und 1 Molekyl Diäthylketon kondensieren sich zu einer

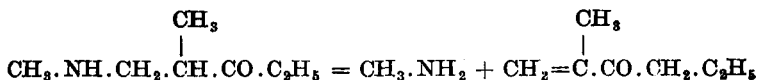
Base  $C_{10}H_{20}ON_2$ . Als Ausdruck für die Konstitution kommen die beiden folgenden Formeln in Betracht:



4. 1 Molekül Methylaminhydrochlorid, 2 Moleküle Formaldehyd und 2 Moleküle Diäthylketon reagieren folgendermaßen;

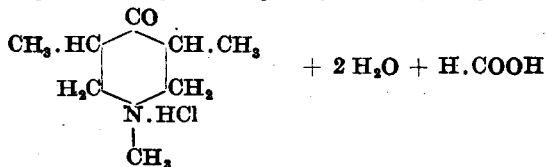
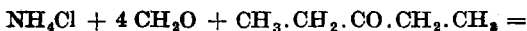


5. Neben diesen vier Basen entsteht ein ungesättigtes Keton  $C_9H_{10}O$ , das leicht ein Semicarbazon bildet und Brom addiert. Es entsteht wohl sekundär durch Zerfall der unter 1. beschriebenen Base:



ähnlich wie Diacetonamin — ebenfalls eine  $\beta$ -Ketonbase — leicht in Ammoniak und ein ungesättigtes Keton — Mesityloxyd — zerfällt.

Ammoniumchlorid, Formaldehyd und Diäthylketon verbinden sich beim Kochen gleichfalls leicht mit einander zu Kondensationsprodukten. Es ist indessen nicht gelungen, die entstehenden Basen durch fraktionierte Destillation im Vakuum voneinander zu trennen, da die Neigung zum Verharzen recht groß ist. Nur aus den niederen Fraktionen konnte in mäßiger Ausbeute ein salzsaures Salz gewonnen werden, das sich als völlig identisch erwies mit dem Hydrochlorid des oben erwähnten, aus salzsaurem Methylamin erhaltenen 1-, 3-, 5-Trimethyl-piperidon-(4); es war mithin teilweise Methylierung des Stickstoffatoms durch den Formaldehyd erfolgt. Die Bildung der Base läßt sich formulieren:

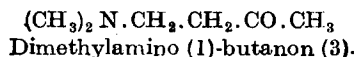


Die hier erwähnten  $\beta$ -Ketonbasen haben sämtlich stark alkalische Eigenschaften. Diejenigen mit offener Kette sind ziemlich empfindlich, beim Eindampfen mit überschüssiger Salzsäure tritt Formaldehydgeruch auf. Auch bei der Destillation, selbst im Vakuum, tritt leicht Zersetzung ein.

Von besonderem Interesse scheint mir die Bildung von Pyridinderivaten aus Ammoniumsalz, Formaldehyd und aliphatischen Ketonen zu sein. Vielleicht fügt die Pflanze aus diesen Bausteinen den Pyridinring zusammen, der sich in vielen Alkaloiden findet.

### Experimenteller Teil.

#### Kondensation von Dimethylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Aceton.



Man kocht 8,15 g (0,1 Mol.), 8,5 g Formaldehydlösung von 35% (0,1 Mol.), 29 g Aceton (0,5 Mol.) und 16 ccm Wasser zwölf Stunden lang am Rückflußkühler. Der beim Eindampfen hinterbleibende Sirup wird mit Wasser aufgenommen und mit einer konzentrierten Kaliumkarbonatlösung versetzt, wodurch Kaliumchlorid ausgefällt wird, während die Ketonbase als Karbonat zunächst in Lösung bleibt. Erst beim Erwärmen scheidet sie sich unter Kohlensäureentwicklung als Oel ab. Statt mit Kaliumkarbonatlösung kann man die Base auch durch konzentrierte Kalilauge unter guter Kühlung in Freiheit setzen. Die mit Pottasche getrocknete Base geht bei 13 mm in der Hauptsache zwischen 50 und 52° über, im Kolben bleibt ein geringer Rückstand von höher siedenden Produkten.

Die Base bildet ein in Wasser unter Erwärmung lösliches, eigenartig riechendes Oel. Die mit Salzsäure bis zur schwach alkalischen Reaktion abgestumpfte Lösung hinterläßt beim Eindampfen ein krystallinisches, sehr hygroskopisches Salz. Das Platindoppelsalz ist krystallisierbar, aber leicht löslich. Mit Goldchlorid fällt ein Goldsalz aus, das aus Alkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 124—126° erhalten wird.

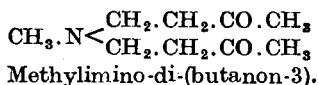
Analyse des Golddoppelsalzes: 0,1650 g Substanz lieferten 0,0712 g Au

Berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ONAuCl}_4$ :	Gefunden:
Au: 43,3%	43,2%

Dieselbe Base ist nach der deutschen Patentschrift 254 714 durch Kondensation von Aceton mit Dimethylamino-oxymethan

oder Tetramethyldiaminomethan bereits erhalten. Das oben mitgeteilte Verfahren dürfte bei weitem vorzuziehen sein.

### Kondensation von Methylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Aceton.



6,75 g Methylaminhydrochlorid (0,1 Mol.), 13 g Formaldehydlösung von 35% (0,15 Mol.), 29 g Aceton (0,5 Mol.) und 12 ccm Wasser wurden 8 Stunden gekocht, bis freier Formaldehyd nur noch in Spuren vorhanden war.

Die Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade eingedampft, der verbleibende sirupartige Rückstand unter guter Kühlung mit 11 ccm 50%iger Kalilauge versetzt, und die Mischung mit Chloroform ausgeschüttelt. Das nach dem Verdampfen des Chloroforms hinterbleibende Oel ging bei der Destillation im Vakuum bei 20 mm in der Hauptsache bis 140° über. Aus dem Destillat (7,4 g) schieden sich beim Stehen über Nacht 2,2 g Krystalle aus; das davon abgesogene Oel lieferte beim Verdünnen mit Aether eine weitere Menge. Die Krystalle lösten sich mit stark alkalischer Reaktion leicht in Wasser und Alkohol, sie ließen sich aus Aether umkrystallisieren und schmolzen dann bei 132°.

0,1862 g Substanz lieferten 0,4300 g CO<sub>2</sub> und 0,1689 g H<sub>2</sub>O.

0,1634 g Substanz lieferten 11,5 ccm N (16°, 754 mm).

Ber. für C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N:	Gefunden:
C 63,1% }	C 63,0%
H 10,0%	H 10,2%
N 8,2%	N 8,3%

Die mit Salzsäure neutralisierte wässrige Lösung der Base lieferte mit Pikrinsäure ein zunächst ölig ausfallendes, bald in feinen Nadeln krystallisierendes gelbes Pikrat, mit Platinchlorid ein ziemlich lösliches, in orangeroten Prismen krystallisierendes Platinsalz, mit Goldchlorid ein anfangs öliges, beim Reiben krystallinisch werdendes gelbes Goldsalz. Letzteres krystallisiert in kurzen Prismen und schmilzt bei 153° unter Aufschäumen.

Analyse des Golddoppelsalzes: 0,1441 g Substanz lieferten 0,0555 g Au.

Berechnet für C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N.HAuCl <sub>4</sub> :	Gefunden:
Au 38,6%	Au 38,5%

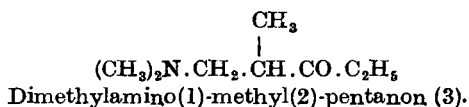
### Kondensation von Ammoniumchlorid, Formaldehyd und Aceton.

Wenn es auch nicht gelungen ist, ein einheitliches Produkt zu isolieren, so dürfte folgender Versuch doch zeigen, daß Kondensationsvorgänge stattfinden.

107 g Ammoniumchlorid, 155 g Formaldehydlösung von 35%, 250 g Wasser und 174 g Aceton blieben bei gewöhnlicher Temperatur 5 Wochen lang stehen. Die Flüssigkeit färbte sich allmählich gelb und nahm stark bitteren Geschmack an, der freie Formaldehyd verschwand bis auf Spuren. Alkaloidreagentien riefen starke Fällungen hervor. Der nach dem Abdestillieren im Vakuum verbleibende Rückstand wurde mit starkem Alkohol aufgenommen, das ungelöst bleibende Ammoniumchlorid (60 g) abfiltriert und das alkoholische Filtrat zum Sirup (130 g) eingedunstet. Die Lösung des Sirups in Wasser wurde mit einer Lösung von 75 g Kaliumhydroxyd versetzt und darauf mit Chloroform ausgeschüttelt. Die im Chloroform befindlichen Basen (45 g) waren im Vakuum nur zum Teil destillierbar, die größere Hälfte blieb als harzige Masse im Rückstand. Der Versuch, die flüchtigen Anteile durch fraktionierte Destillation zu trennen, führte zu keinem Ergebnis; die Destillation erfolgte bei 14 mm Druck hauptsächlich zwischen 75 und 130°, doch verharzte regelmäßig ein beträchtlicher Anteil. Die anfangs öligen Destillate verdickten sich beim Aufbewahren innerhalb einiger Tage zu Balsamen.

Aehnlich waren die Resultate, wenn die Kondensation bei erhöhter Temperatur vorgenommen wurde oder wenn an Stelle von Ammoniumchlorid das bromwasserstoffsäure oder phosphorsäure Salz verwendet wurde.

### Kondensation von Dimethylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Diäthylketon.



Wenn man 8,15 g Dimethylaminhydrochlorid (0,1 Mol.) mit 8,5 g Formaldehydlösung (0,1 Mol.), 8,6 g Diäthylketon (0,1 Mol.) und 8 ccm Wasser kocht, so geht im Verlauf einer Stunde ein beträchtlicher Teil des obenauf schwimmenden Diäthylketons in Lösung. Auch bei längerem Kochen verschwindet indessen nicht die Gesamtmenge des Ketons.



Aus der abgetrennten, durch Ausschütteln mit Aether von gelöstem Diäthylketon befreiten wässrigen Schicht scheidet konzentrierte Kalilauge eine ölige Base ab, die bei der Destillation unter 10 mm in der Hauptsache zwischen 58 und 65° übergeht. Bei der Rektifikation wurden die bei 10 mm und 59—61° destillierenden Anteile gesondert aufgefangen; Ausbeute 4,5 g.

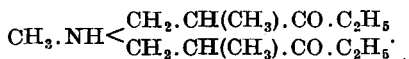
Die Base bildet ein farbloses, in Wasser lösliches Oel. Das salzsaure Salz kann krystallinisch erhalten werden, ist aber zerfließlich. Es schmilzt, aus Aceton krystallisiert, gegen 105°. Aus der Lösung des salzsauren Salzes fällt Goldchlorid ein zunächst öliges, rasch erstarrendes Golddoppelsalz, das aus verdünntem Alkohol in goldgelben bei 71° schmelzenden Prismen erhalten wird. Das Platinsalz ist in Wasser sehr leicht löslich.

Die Analyse des Goldsalzes ergab 0,1514 g Substanz lieferten: 0,0619 g Au.

Berechnet für $C_8H_{17}ON.HAuCl_4$ :	Gefunden:
Au 40,8%	40,9%.

### Kondensation von Methylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Diäthylketon.

Bei der Einwirkung von Methylaminhydrochlorid und Formaldehyd auf Diäthylketon entstehen mehrere Produkte nebeneinander, deren Mengenverhältnis je nach den Versuchsbedingungen wechselt. Verwendet man auf 1 Mol. Methylaminhydrochlorid 2,2 Mol. Formaldehyd und 2 Mol. Diäthylketon, so erhält man hauptsächlich die Base



Nimmt man je 1 Mol. der Ausgangsmaterialien, so entstehen neben der genannten Base erhebliche Mengen niedriger siedende Produkte.

40,5 g Methylaminhydrochlorid (0,6 Mol.), 57 g Formalin (0,66 Mol.), 29 g Wasser und 51,6 g Diäthylketon (0,6 Mol.) wurden am Rückflußkühler eine Stunde lang gekocht, wobei die anfangs oben schwimmende Ketonschicht nahezu völlig in Lösung ging. Durch zweimaliges Ausschütteln der noch sauer reagierenden Flüssigkeit konnten 8 g Diäthylketon zurückgewonnen werden. Zur Beseitigung noch vorhandenen freien Formaldehyds wurden nunmehr zunächst 10 cem Natriumbisulfitlösung zugesetzt und darauf eine konzentrierte Lösung von 40 g Kaliumhydroxyd unter guter Kühlung zugefügt. Nach dem Abtrennen des ölig ab-

geschiedenen Basengemisches wurde die Flüssigkeit noch dreimal mit Aether ausgeschüttelt.

Die mit Kaliumkarbonat gut getrockneten Basen wurden nunmehr im Vakuum destilliert und die bis etwa  $130^{\circ}$  übergehenden Anteile mittels eines Aufsatzes einer sorgfältigen weiteren Fraktionierung unterzogen; die höher siedenden Produkte mußten ohne Kolonne destilliert werden, da andernfalls beträchtlicher Zerfall in niedriger siedende Oele und gleichzeitig teilweise Verharzung eintrat.

Nicht ohne Mühe wurden schließlich vier nahezu einheitlich siedende Fraktionen erhalten:

1. Siedepunkt bei 760 mm  $117-119^{\circ}$  (5 g).

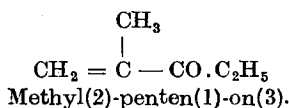
2. Siedepunkt bei 16 mm  $74-76^{\circ}$  (15 g).

Trotz des konstanten Siedepunktes erwies sich diese Fraktion als ein Gemisch von zwei Basen.

3. Siedepunkt bei 13 mm  $112-113^{\circ}$  (6 g).

4. Siedepunkt bei 14 mm  $147-150^{\circ}$  (15 g).

#### Fraktion I, Keton $C_6H_{10}O$ .



Die Fraktion I bildete ein kräftig riechendes, spezifisch leichtes, bei  $117-119^{\circ}$  destillierendes Oel, das sich in Wasser zwar nicht mischte, wohl aber etwas darin löste. Es erwies sich als stickstofffrei.

Beim Schütteln von  $\frac{1}{2}$  g des Oeles mit 0,7 g Semicarbazidchlorhydrat, 0,75 g Kaliumacetat und 5 ccm Wasser schied sich binnen einer Viertelstunde eine reichliche Menge schöner Blättchen ab. Nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol schmolz das Semicarbazon bei  $158-159^{\circ}$  und gab bei der Analyse folgende Zahlen:

0,1842 g Substanz lieferten 0,1394 g  $H_2O$  und 0,3676 g  $CO_2$ .  
0,1563 g Substanz lieferten 37,5 ccm N ( $22^{\circ}$  736 mm).

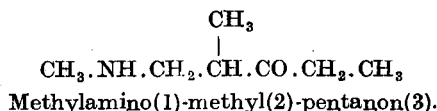
Berechnet für $C_7H_{13}ON_3$ :	Gefunden:
C 54,2%	54,4%
H 8,4%	8,5%
N 27,1%	26,9%

Diese Werte stimmen auf das Semicarbazon eines Ketons  $C_6H_{10}O$ , dem die angeführte Konstitution zukommen dürfte.

Fraktion II, Basen  $C_7H_{15}ON$  und  $C_8H_{15}ON$ .

Die Fraktion bildete ein farbloses, mit Wasser unter Erwärmung mischbares, alkalisch reagierendes und basisch riechendes Oel. Trotz des ziemlich konstanten Siedepunktes erwies sich die Fraktion als ein Gemisch von zwei Basen, die durch die verschiedene Löslichkeit der salzsauren Salze in Aceton getrennt werden konnten.

9 g der Fraktion wurden in wenig Wasser gelöst, mit Salzsäure bis zur schwach alkalischen Reaktion abgestumpft und die Lösung auf dem Wasserbade eingedunstet; saure Reaktion während des Eindampfens erwies sich als schädlich. Der im Vakuumexsikkator vollständig ausgetrocknete, sehr hydropische Rückstand wurde mit Aceton ausgekocht, wobei ein weißes Krystallmehl ungelöst blieb. Nach dem Erkalten wurde es abgesaugt und mit Aceton ausgewaschen. Seine Menge betrug 3,3 g. Dieser in Aceton schwer lösliche Körper erwies sich als das Hydrochlorid einer Base  $C_8H_{15}ON$ . Im Aceton gelöst blieb das salzsaure Salz einer Base  $C_7H_{15}ON$ .

Base  $C_7H_{15}ON$ .

Die Acetonlösung hinterließ beim Verdunsten ein sehr hydropisches Salz, aus dem die freie Base mittels Kalilauge wieder abgeschieden wurde. Sie wurde nochmals im Vakuum destilliert, wobei sie bei 13 mm zwischen 72 und 74° fast restlos als ein farbloses Oel überging.

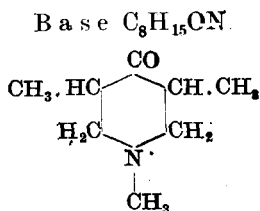
Das salzsaure Salz der Base ist zwar krystallinisch, aber außerordentlich zerfließlich. In seiner Lösung bewirkt Platinchlorid einen Niederschlag, nicht aber Goldchlorid oder Pikrinsäure. Zur Analyse wurde daher das Platinsalz dargestellt, das aus wenig heißem Wasser in schönen orangefelben Krystallen vom Schmelzpunkt 146—147° erhalten wurde.

0,1727 g Substanz lieferten 0,0733 g  $H_2O$  und 0,1600 g  $CO_2$ .  
0,2630 g Substanz lieferten 0,0761 g Pt.

Berechnet für  $(C_7H_{15}ON)_2 \cdot H_2PtCl_6$ : Gefunden:

C 25,1%	25,3%
H 4,8%	4,8%
Pt 29,2%	28,9%

C. Mannich: Synthese von  $\beta$ -Ketonbasen.



1, 3, 5-Trimethyl-piperidon (4).

Das durch Auskochen mit Aceton von dem Hydrochlorid der vorstehend beschriebenen Base befreite salzsaure Salz wurde aus heißem absolutem Alkohol umkrystallisiert und in großen luftbeständigen Prismen erhalten. Beim Erhitzen im Kapillarröhrchen färbte sich das Salz oberhalb  $200^\circ$  rot und schmolz gegen  $235^\circ$  unter Aufschäumen zu einer roten Flüssigkeit.

0,1884 g Substanz lieferten 0,1524 g  $H_2O$  und 0,3745 g  $CO_2$ .

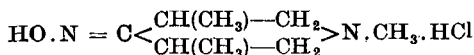
0,2072 g Substanz lieferten 0,1671 g  $AgCl$ .

Berechnet für $C_8H_{15}ON \cdot HCl$ :	Gefunden:
C 54,1%	54,2%
H 9,1%	9,1%
Cl 20,0%	20,0%

Die wässrige Lösung des salzsauren Salzes gab mit Goldchlorid ein in Nadeln krystallisierendes gelbes Goldsalz, mit Pikrinsäure fiel ein Pikrat in langen Nadeln. Das ziemlich leicht lösliche Platinsalz wurde in orangegelben Prismen vom Schmelzpunkt  $204^\circ$  erhalten.

Die Ketongruppe der Base konnte durch Darstellung eines Oxims leicht nachgewiesen werden.

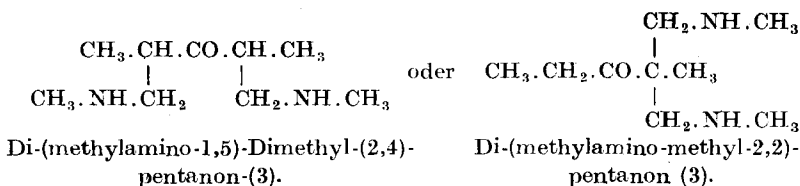
Eine Lösung von 0,9 g des salzsauren Salzes und 0,5 g Hydroxylaminhydrochlorid in wenig Wasser wurde mit Natronlauge bis zur amphoteren Reaktion versetzt; nach einigen Stunden hatten sich 0,65 g schöner Krystalle eines salzsauren Salzes ausgeschieden, die in Wasser und Alkohol löslich waren, kaum in Aceton. Nach dem Umkrystallisieren aus der dreifachen Menge heißen Alkohols lag der Schmelzpunkt bei  $191-192^\circ$ . Dem Körper wäre die Formel



zuzuerteilen. Eine Stickstoffbestimmung ergab folgenden Wert:

0,2048 g Substanz (bei  $110^\circ$  getrocknet) lieferten 25,8 ccm  $N$  ( $18^\circ$ , 750 mm).

Berechnet für $C_8H_{16}ON_2 \cdot HCl$ :	Gefunden:
N 14,5%	14,6%

Fraktion III, Base  $C_9H_{20}ON_2$ .

Die Fraktion bildete ein farbloses, mit Wasser unter Erwärmung mischbares Oel vom Siedepunkt 112—113° bei 13 mm Druck. Die Base erwies sich als empfindlich gegen Säuren, denn beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure trat deutlicher Geruch nach Formaldehyd auf.

Das salzsaure Salz wurde als langsam krystallisierender Sirup erhalten durch Eindunsten der mit Salzsäure fast neutralisierten Lösung der Base im Exsikkator. Das Salz erwies sich als äußerst zerfließlich, konnte aber aus ganz wenig trockenem Aceton umkrystallisiert werden. Die Lösung des salzsauren Salzes schied mit Goldchlorid ein Oel ab, das allmählich in schönen goldgelben Rosetten krystallisierte. Mit Pikrinsäure entstand eine milchige Trübung, allmählich klärte sich die Flüssigkeit unter Abscheidung von Krystallen. Mit Platinchlorid fiel ein orangegelbes Salz in schönen Nadeln aus, das aus heißem Wasser umkrystallisiert werden konnte, doch trat dabei leicht Zersetzung ein. In Alkohol war das Platinsalz unlöslich. Platinbestimmungen ergaben folgende Werte:

1. 0,1700 g Substanz lieferten 0,0433 g Pt.
2. 0,1736 g Substanz lieferten 0,0444 g Pt.

Berechnet für  $(C_9H_{20}ON_2)_2 \cdot H_2PtCl_6$ :      Gefunden:  
 Pt 25,9%      1. 25,5%.    2. 25,6%.

Die Base lieferte mit Hydroxylaminhydrochlorid das salzsaure Salz eines Oxims. Zu seiner Darstellung wurden 0,9 g der Base und 0,9 g salzsaures Hydroxylamin in 1,5 ccm Wasser gelöst, Sodalösung bis zur amphoteren Reaktion hinzugefügt und die Flüssigkeit bei gewöhnlicher Temperatur eingedunstet. Das salzsaure Salz des Oxims schied sich dabei in großen glänzenden Prismen ab. Sie ließen sich aus kaltem Wasser umkrystallisieren und schmolzen unter Gelbfärbung, Zersetzung und Aufschäumen gegen 188—190°. Beim Erwärmen auf 110° verloren die Krystalle unter Verwittern erheblich an Gewicht, doch konnten keine übereinstimmenden Werte erhalten werden. Zur Analyse wurden die lufttrockenen Krystalle daher nur über Chlorcalcium getrocknet, wobei

keine nennenswerte Gewichtsabnahme eintrat. Die Analyse führte zu der Formel:  $C_9H_{23}Cl_2N_3O \cdot H_2O$ , woraus sich für die dem Oxim zugrunde liegende Ketonbase die Formel  $C_9H_{20}ON_2$  ergibt.

0,1607 g Substanz lieferten 0,2312 g  $CO_2$  und 0,1296 g  $H_2O$ .

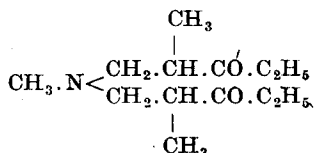
0,1384 g Substanz lieferten 17,5 ccm N (15°, 751 mm).

0,1930 g Substanz lieferten 0,2002 g  $AgCl$ .

Berechnet für  $C_9H_{23}Cl_2ON_3 \cdot H_2O$ : Gefunden:

C	38,8%	39,2%
H	9,1%	9,0%
N	15,1%	14,8%
Cl	25,5%	25,7%

Fraktion IV, Base  $C_{13}H_{25}O_2N$ .



Methylimino-di-(methyl-2-pentanon-3).

Die Fraktion bildete ein fast farbloses, kaum riechendes, mit Wasser nicht mischbares Oel, das nur im Vakuum unzersetzt destillierbar war. Der Siedepunkt lag bei 14 mm Druck bei 147—150°. Anscheinend fand auch beim Sieden im Vakuum eine langsame Zersetzung statt unter Bildung von niedriger destillierenden Produkten.

Das salzsaure Salz der Base erhält man, indem man 5 g in 22 ccm Normal-Salzsäure löst und die Lösung im Vakuumexsikkator verdunsten läßt. Es ist sehr hygroskopisch und zerfließt an der Luft. In Alkohol und Essigester ist es gut löslich. Aus Aceton (3 Teile auf 4 Teile Salz) läßt es sich umkrystallisieren und schmilzt dann bei 104—106°. Die wässrige Lösung schmeckt sehr bitter; sie bleibt klar mit Platinchlorid, hingegen entstehen mit Goldchlorid, Quecksilberchlorid und Pikrinsäure Fällungen.

Analyse des salzsauren Salzes:

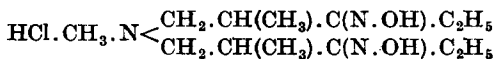
0,2091 g. Substanz lieferten 0,4562 g  $CO_2$  und 0,1871 g  $H_2O$ .

0,2008 g Substanz lieferten 0,1092 g  $AgCl$ .

Berechnet für  $C_{13}H_{14}O_2N \cdot HCl$ : Gefunden:

C	59,2%	59,5%
H	9,9%	10,0%
Cl	13,5%	13,5%

Als Ketonbase liefert die Substanz mit Hydroxylamin ein Oxim, und zwar ein Dioxim, dem die Formel



zuzuerteilen ist. Man erhält das salzsaure Salz des Oxims, wenn man eine Lösung von 4,56 g der Base und 4 g Hydroxylaminhydrochlorid in 10 ccm Wasser mit Natronlauge bis zur schwach kongosauren Reaktion versetzt und einige Zeit stehen läßt. Das ausgeschiedene Salz läßt sich aus wenig heißem Wasser umkrystallisieren. Es ist auch löslich in Alkohol, aber fast unlöslich in Aceton. Bei 192° schmilzt es unter Gelbfärbung und Aufschäumen. Es enthält 2 Mol. Krystallwasser.

0,1937 g verloren bei 100° 0,0205 g.

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{ClO}_2\text{N}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ :	Gefunden:
$\text{H}_2\text{O}$ 10,9%	10,6%.

Die bei 100° getrocknete Substanz lieferte folgende Werte:

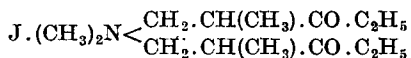
0,1732 g Substanz gaben 22,7 ccm N (20°, 729 mm).

0,2021 g Substanz gaben 0,0987 g AgCl.

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ :	Gefunden:
N 14,3%	14,6%
Cl 12,1%	12,1%.

Aus der Mutterlauge des Oximhydrochlorids krystallisieren leichter lösliche und niedriger schmelzende Salze. Worum es sich bei diesen Körpern handelt, ist nicht untersucht worden, doch ist wohl zunächst an ein stereoisomeres Dioxim oder an ein Monoxim zu denken.

Die Base  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$  vermag infolge ihres tertiären Charakters ein Molekül Methyljodid zu addieren unter Bildung eines Jodmethylats der Formel:



Man erhält das Jodmethylat, wenn man die Base mit einem Ueberschuß von Jodmethyl und etwas Methylalkohol einige Stunden auf 60—70° erwärmt. Das Jodmethylat ist äußerst leicht löslich, es kann aus sehr wenig Aceton umkrystallisiert werden. Der Schmelzpunkt liegt bei 139°.

0,2284 g Substanz lieferten 0,1436 g AgJ.

Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{JO}_2\text{N}$ :	Gefunden:
J 34,4%	34,0%.

### Kondensation von Ammoniumchlorid, Formaldehyd und Diäthylketon.

Wenn man 79,3 g Ammoniumchlorid (1,5 Mol.) 140 g Formalin (1,5 Mol.) 86 g Diäthylketon (1 Mol.) und 20 g Wasser  $1\frac{1}{2}$  Stunden am Rückflußkühler kocht, so werden etwa drei Viertel des Ketons zu Basen kondensiert, der Rest bleibt unverändert.

Die durch Kalilauge abgeschiedenen Basen (60 g) destillieren im Vakuum von 15 mm hauptsächlich zwischen 60 und 160°. Es ist indessen kaum möglich, das Basengemisch durch Fraktionieren zu trennen. Insbesondere die höher siedenden Anteile verändern sich bei wiederholter Destillation, indem niedriger siedende Produkte neben harzigen Substanzen entstehen. Die Untersuchung der im Vakuum über 100° siedenden Fraktionen ist demnach ohne Ergebnis geblieben.

Die unter 100° siedenden Anteile sind ebenfalls nicht einheitlich, doch läßt sich aus der bei 15 mm Druck zwischen 70 und 75° übergehenden Fraktion unschwer eine Base in reinem Zustande isolieren. Man neutralisiert die Fraktion (5 g) mit Salzsäure, dunstet zur Trockne ein und zieht das hinterbleibende Salz mit Aceton aus. Der ungelöste Anteil (1,9 g) kann durch Umkrystallisieren aus Alkohol leicht völlig rein erhalten werden. Dieses Salz ist identisch mit dem durch Kondensation von Methylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Diäthylketon erhaltenen Hydrochlorid des 1-, 3-, 5-Trimethyl - piperidon - 4. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt sowohl der salzsauren Salze wie der Platindoppelsalze (204°) stimmen überein, ebenso die Krystallformen. Eine Analyse des Platindoppelsalzes ergab den richtigen Wert.

0,1824 g Substanz lieferten 0,1854 g CO<sub>2</sub> und 0,0759 g H<sub>2</sub>O.  
0,1441 g Substanz lieferten 0,0406 g Pt.

Berechnet für	(C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> ON) <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub> :	Gefunden:
C	27,7%	27,7%
H	4,7%	4,7%
Pt	28,2%	28,2%

---